



**HAL**  
open science

# La controverse des médicaments génériques à marge thérapeutique étroite et la perception du médicament générique des patients d'officine en Isère

Benoit Quillon

► **To cite this version:**

Benoit Quillon. La controverse des médicaments génériques à marge thérapeutique étroite et la perception du médicament générique des patients d'officine en Isère. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00830705

**HAL Id: dumas-00830705**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00830705v1>**

Submitted on 5 Jun 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2013

N°

**La controverse des médicaments génériques à marge thérapeutique étroite et la perception du médicament générique des patients d'officine en Isère.**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION  
DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Benoit QUILLON

Né le 22 Juillet 1990 à Bourgoin-Jallieu

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE\*

Le 24 mai 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Vincent DANEL  
Médecin Hospitalier, CHU de Grenoble

Membres du jury : Monsieur le Professeur Patrice TROUILLER, Directeur de thèse  
Pharmacien Hospitalier, CHU de Grenoble

Madame le Docteur Fabienne CARBONI  
Pharmacien titulaire à Faramans

Monsieur le Docteur Baptiste CHABOUD  
Pharmacien Responsable Grands Comptes des laboratoires TEVA

\*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**  
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2012-2013

### ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=11)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

#### PROFESSEUR EMERITE (n=1)

GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)
---------	-------	--

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)

Dernière mise à jour : 26/03/2013

Rédacteur : LANTOUFAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)
<b><u>MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)</u></b>		
ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)
<b><u>PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)</u></b>		
FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E



## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



### PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)
DON	Martin	Laboratoire TIMC-IMAG

### PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
----------	---------------	---------

### ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

SUEUR	Charlotte	Virologie (U.V.H.C.I)
VAN NOOLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM)

### ATER (n= 6)

DAYDE David	ATER	Parasitologie Mycologie (J.R)
FAVIER Mathieu	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
HADDAD-AMAMOU Anis	ATER	Laboratoire de Pharmacie Galénique
HENRI Marion	ATER	Physiologie – Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)
REGENT-KLOEKNER Myriam	ATER	Biochimie (LECA-UJF)

### MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Pharmacochimie (DPM)
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire HP2 (JR)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 26/03/2013

Rédacteur : LANTOUFAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

## REMERCIEMENTS

*Au Directeur de thèse,*

Mr le Professeur Patrice Trouiller  
Pharmacien Hospitalier, CHU de Grenoble

Vous m'avez permis de mener ce travail et vous m'avez beaucoup aidé dans mes recherches et la réalisation de mon enquête tous cela ayant permis l'aboutissement de ma thèse. Merci pour votre aide et vos connaissances.

Vous trouvez ici l'expression de mes remerciements et de mon respect le plus sincère.

*Au Président du jury,*

Mr le professeur Vincent Danel  
Médecin Hospitalier, CHU de Grenoble

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

Hommage respectueux.

*Aux membres du jury*

Mme le Docteur Fabienne Carboni  
Pharmacien titulaire à Faramans

Merci à toi d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Merci de tout ce que tu m'as apporté en tant que maître de stage durant ces six années.

Je te remercie donc d'avoir participé aux étapes m'ayant conduit jusqu'ici.

Mr le Docteur Baptiste Chaboud  
Pharmacien Responsable Grands Comptes des laboratoires TEVA

Merci à vous de m'avoir donné des informations ayant permis de réaliser ma thèse.

Merci d'avoir aimablement accepté de participer à mon jury de thèse.

Avec mes sincères remerciements.

*A mes parents,*

Pour le soutien que vous m'avez apporté quelques soient les situations. Merci pour tous les sages conseils qui m'ont permis de mener à bien mes études et ma vie. Je vous embrasse fort

*A mon frère*

Merci pour ces soirées et tous ces conseils sages ou non.

*A ma sœur*

Merci pour le soutien que tu m'as apporté.

*A toute ma famille*

Parce que vous comptez tous beaucoup pour moi.

*Aux artistes et amis merci beaucoup*

*Marionnette* pour ton écoute ton soutien et tous ces moments de délire qu'on a vécu durant ces études.

*Doudou* pour toutes ces bonnes soirées, sorties passées.

*Bastien* pour ton écoute et ton soutien dans les moments les plus difficiles et pour tous ces bons moments passés ensemble

*Big boss* (c'est toi Romain) pour tous les bons conseils que tu m'as apportés pour l'interne qui m'a beaucoup appris.

*A mes amis*

Xav, Lulu, Manou, Paul, Romain, Zu, Sinus et tous les autres

Merci pour tous ces moments, vacances, soirées, délires.

*A toutes les pharmacies m'ayant aidé pour cette thèse et toutes celles m'ayant fait aimer mon futur métier*

A la pharmacie Badier

A la pharmacie Vacher

A la pharmacie Roche-Charlon

A la pharmacie Michallet

A la pharmacie des Terreaux

*Enfin un remerciement tout particulier à la pharmacie de la Paix et son équipe formidable qui m'ont été d'un soutien particulier*

A Lulu, Nini, Vero, Audrey, Irène, Séverine et Fabien

Un grand merci à tous

## Table des matières

Liste abréviation .....	11
Liste des figures .....	13
Listes des tableaux .....	14
Introduction .....	16
Partie 1 : Le médicament générique .....	17
1. Définition.....	17
2. Les grandes dates ayant marqué la politique du médicament générique en France .....	18
a. Du milieu à la fin des années 90 : la mise en place progressive du médicament générique et instauration du droit de substitution.....	18
b. Du début des années 2000 : Mise en place des prescriptions en DCI et du TFR .....	19
c. Du milieu des années 2000 à nos jours : Mise en place de mesures visant à développer le médicament générique .....	19
3. Le médicament générique : de son AMM jusqu'à sa commercialisation .....	20
a. La protection du médicament princeps .....	20
i. La protection par le brevet .....	20
ii. La protection administrative .....	22
b. Le dossier d'AMM du médicament générique .....	23
i. Les différentes procédures d'AMM .....	23
ii. Le contenu du dossier d'AMM .....	25
c. Les études de bioéquivalence.....	27
i. Rappel .....	27
ii. Essai de bioéquivalence .....	29
d. La fabrication et le suivi des médicaments génériques.....	32
i. La fabrication .....	32
ii. Le suivi des médicaments génériques par l'ANSM.....	35
e. Le répertoire et la substitution.....	40
i. Le répertoire des groupes génériques.....	40
ii. La substitution.....	42
f. Le prix du médicament générique .....	42
4. Le médicament générique en chiffres.....	47

a. Le marché des médicaments génériques en France .....	47
b. Les économies des médicaments génériques .....	48
c. Le taux de substitution et les principales classes de substitution.....	50
d. Les principaux génériqueurs .....	52
e. Comparaison du prix public TTC d'un médicament générique, d'un princeps et d'un médicament sous TFR.....	52
5. Le médicament générique à l'étranger .....	53
Partie 2 : Des médicaments génériques controversés : les médicaments à marge thérapeutique étroite et les antibiotiques injectables.....	60
1. Le cas des antiépileptiques .....	60
a. Rappel contexte de l'épilepsie.....	60
b. Les études concernant les médicaments génériques antiépileptiques versus princeps.....	61
2. Le cas des médicaments immunosuppresseurs .....	63
a. La ciclosporine .....	64
b. Le tacrolimus .....	65
c. Le mycophénolate mophétil .....	67
3. Le cas des antibiotiques injectables .....	68
a. Rappel pour une spécialité générique administrée par voie injectable.....	68
b. Le marché des médicaments génériques injectables en France.....	68
c. Les études et questions autour des médicaments génériques des antibiotiques injectables ...	69
4. Le cas du fentanyl .....	74
5. Le cas de la lévothyroxine.....	75
Partie 3 : Enquête sur la perception des générique par les patients.....	77
1. Objectif de l'enquête .....	77
2. Matériel et méthode.....	77
a. Définition de l'échantillon.....	77
b. Présentation du questionnaire.....	77
c. Biais et limites .....	82
3. Résultats .....	82
a. Taux de réponse et description de l'échantillon .....	82
b. Résultats des différentes questions de l'enquête.....	86

4. Discussion .....	94
a. L'acceptation du médicament générique .....	94
b. La perception du médicament générique .....	95
c. La sécurité du médicament générique pour le patient .....	96
d. L'information des patients sur le médicament générique et le rôle central du pharmacien...	97
 CONCLUSION .....	 99
 Annexe .....	 101
Bibliographie.....	103

## Liste abrégiation

AMM: Autorisation de mise sur le marché

ANOVA : Analysis of variance

ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament

AUC: Area under curve (aire sous la courbe)

CAPI: Contrat d'amélioration des pratiques individuelles (des professionnels de santé français)

CCP: Certificat complémentaire de protection

CEPS: Comité économique des produits de santé

CHMP: Comité des médicaments à usage humain

CNAMTS ou CNAM: Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

CSP: Code de la santé publique

CTD: Common technical document

DCI : Dénomination commune internationale

EDQA : European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare

EMA: European medicines agency (agence européennes des médicaments)

FDA ou USFDA: Food and drug administration (agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux).

FNMF : Fédération nationale de la mutualité française

GEMME : générique même médicaments (association des professionnels du médicament générique)

GERS: Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques

IGAS: Inspection générale des affaires sociales

OMC : Organisation mondiale du commerce

OMCLs: Laboratoires officiels de contrôle des médicaments

OMS : Organisation mondiale de la santé

P4P: Pay for performance (paiement à la performance)

PFHT: Prix fabricant hors taxe

PIP: Plan d'investigation pédiatrique

PPTTC: Prix public toute taxes comprises

RCP: Résumé des caractéristiques du produit

TGA : Thearapeutic good administration

TFR: Tarif forfaitaire de responsabilité

UE: Union européenne

UNCAM: Union nationale des caisses d'assurance maladie

## Liste des figures

Figure 1 : Le médicament générique

Figure 2 : Récapitulatif du cycle administratif de vie des médicaments

Figure 3 : Courbe de biodisponibilité princeps vs médicament générique

Figure 4 : Schéma de l'intervalle de bioéquivalence

Figure 6 : Coût d'un médicament princeps vs médicament générique

Figure 5 : Le cycle de vie du prix des médicaments génériques

Figure 7 : Répartition du marché pharmaceutique remboursable

Figure 8 : Evolution des parts des Génériques dans le marché pharmaceutique français

Figure 9 : Les économies du médicament générique

Figure 10 : Potentiel de chiffre d'affaires brevetaires 2012-2014

Figure 11 : Les parts de marché des génériqueurs sur le marché officinal Français

Figure 12 : Décomposition du prix public TTC d'un médicament remboursable dont le PFHT est de 100 €

Figure 13 : Part de marché (%) en valeur et en volume des génériques au sein des principaux marchés pharmaceutiques selon IMS Health

Figure 14 : Part de marché des médicaments génériques en Europe en 2009

Figure 15 : Graphique de répartition des pathologies de la population, chez les patients ayant des traitements de longue durée

Figure 16 : Graphique de la Répartition des sources d'informations des patients sur le médicament générique

Figure 17 : Répartition des questions que se posent les patients sur les médicaments génériques

## Listes des tableaux

Tableau 1 : Comparaison du contenu des dossiers d'AMM, princeps vs génériques

Tableau 2 : Bilan des contrôles des produits finis réalisés entre 2007 et 2011 par l'ANSM

Tableau 3 : Bilan des contrôles des matières premières réalisés entre 2007 et 2011 par l'ANSM

Tableau 4 : Exemple de spécialité inscrit au répertoire

Tableau 5 : Le cas particulier des génériques de l'Inexium

Tableau 6 : Ecart de prix entre générique et princeps

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des objectifs de substitution depuis 2006

Tableau 8 : Dix premières classes thérapeutiques du répertoire des génériques délivrées en officine de ville

Tableau 9 : Répartition de la population de l'échantillon en fonction du sexe et de l'âge

Tableau 10 : Répartition de la population de l'échantillon en fonction du métier exercé selon les critères de l'INSEE

Tableau 11 : Répartition de la population de l'échantillon en fonction du département de résidence

Tableau 12 : Répartition de la population de l'échantillon en fonction de la présence de traitements de longue durée ou non

Tableau 13 : Répartition de la population des pathologies chez les patients ayant des traitements de longue durée

Tableau 14 : Nombre de médicaments cités chez les patients ayant un traitement de longue durée

Tableau 15 : Nombres de médicaments cités en DCI ou en princeps chez des patients ayant cité au moins un médicament

Tableau 16 : Représentation du médicament générique pour les patients

Tableau 17 : La qualité du médicament générique pour les patients

Tableau 18 : Survenu d'effets indésirables et médicaments génériques

Tableau 19 : Avis des patients sur la réduction du déficit de la sécurité sociale et le médicament générique

Tableau 20 : Explication selon les patients du coût plus faible des médicaments génériques

Tableau 21 : L'information des patients concernant le médicament générique

Tableau 22 : Répartition des sources d'informations des patients sur le médicament générique

Tableau 23 : Le marquage de la mention non substituable pour les médicaments générique

Tableau 24 : l'acceptation du médicament générique pour ne pas avoir à faire l'avance des frais des médicaments

Tableau 25 : Patients s'étant trompé à la suite de la délivrance d'un médicament générique

Tableau 26 : Raison des personnes s'étant trompé à la suite de la délivrance d'un médicament générique

Tableau 27 : L'acceptation des médicaments génériques par les patients

Tableau 28 : Répartition des questions que se posent les patients sur les médicaments génériques

## Introduction

En France fin 2002, une boîte sur 20 vendue était un médicament générique. Fin 2012 on atteint plus de une boîte sur 4. Même si le générique ne représente à l'heure actuelle que 13 % en valeur, l'évolution a été considérable en 10 ans. Ainsi le médicament a permis de générer sur cette période plus de 13.4 milliards d'euros d'économies. Le médicament générique présente un intérêt majeur dans le système Français notamment au vu de la conjoncture économique actuelle et plus particulièrement au vu du déficit de la sécurité sociale s'élevant à plus de 13 milliards d'euros fin 2012.

Malgré l'intérêt économique qu'il présente sans nul doute, beaucoup de questions se sont posées et sont apparues ; soulevant le problème de leur efficacité et notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Plus récemment une question a été soulevée concernant les médicaments antibiotiques injectables avec le cas de la vancomycine.

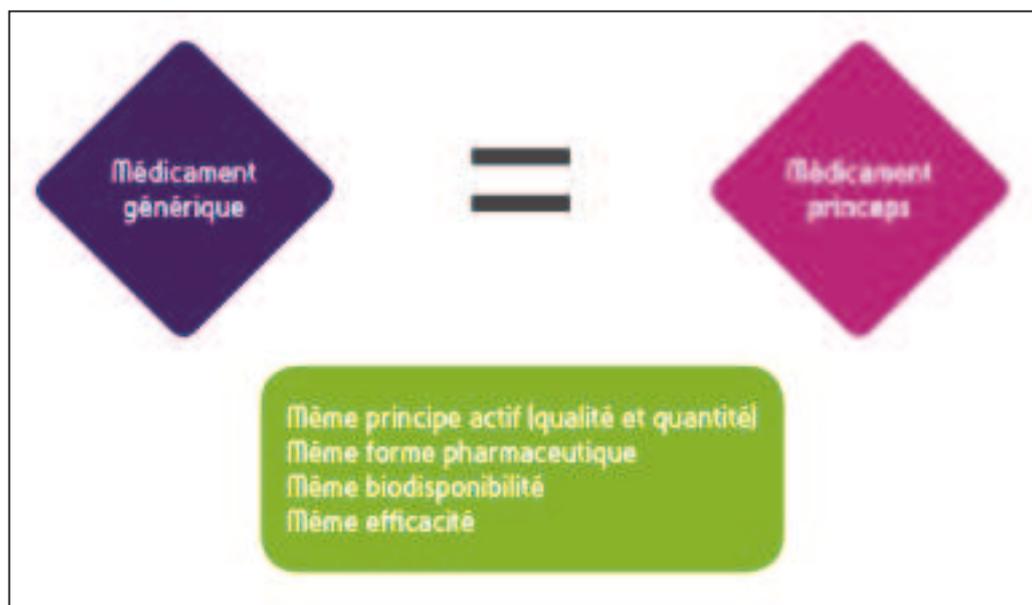
La perception des gens est également très contrastée sur le médicament générique et les avis divergent.

Pour tenter de répondre à ces différents problèmes soulevés nous étudierons dans ce travail le parcours du médicament générique de son AMM jusqu'à sa commercialisation, puis nous étudierons le cas particulier des génériques des médicaments à marge thérapeutique étroite et aussi le cas des génériques des antibiotiques injectables et surtout le cas de la vancomycine. Enfin nous étudierons l'analyse de l'enquête menée auprès de patients d'officine en Isère sur leur perception du médicament générique.

# Partie 1 : Le médicament générique

## 1. Définition

Selon le code de la santé publique 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. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. (...) 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 (cf. figure 1). Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché » [1]



**Figure 1 : Le médicament générique [2]**

Au vu de cette définition légale complète du médicament générique se soulève la problématique de la protection des médicaments princeps par le brevet. Même si la propriété intellectuelle ne va pas de soi. Pendant plus d'un siècle, entre 1844 et 1959, les médicaments ont été exclus de la brevetabilité en France cela s'expliquant par la tension particulière dans le domaine de la pharmacie entre les propriétés des inventions d'une part et le droit de santé des personnes,

l'accessibilité des produits de santé pour les malades et la politique de santé publique de l'Etat d'autre part. Les inventions pharmaceutiques sont aujourd'hui brevetables. On observe une tendance longue au renforcement de la propriété intellectuelle sur les médicaments et les produits de santé. Depuis 1968 on peut citer l'instauration de la brevetabilité de la seconde application thérapeutique du médicament par l'Office Européen des Brevets en 1984, l'introduction du certificat complémentaire de protection (CCP) en 1990 pour prolonger la durée de vie des brevets de médicaments, le renforcement des normes de brevets pharmaceutiques dans le cadre des accords de l'OMC sur la propriété intellectuelle en 1994 ou encore l'adoption de la Directive Européen sur la protection juridique des inventions biotechnologiques en 1998 qui permet de s'appropriier les connaissances et les outils de recherche de l'innovation pharmaceutique. Et parallèlement à cette première tendance, on observe des discussions et des négociations récurrentes entre la logique industrielle d'appropriation des innovations et la logique de santé publique. Ces négociations conduisent à des mesures d'exception et à la définition de dispositifs spécifiques d'appropriation, complémentaires ou concurrents du brevet pour tenter de concilier les deux logiques (le Visa, le Brevet Spécial du médicament, le brevet assorti de la licence obligatoire).[3]

## **2. Les grandes dates ayant marqué la politique du médicament générique en France**

### **a. Du milieu à la fin des années 90 : la mise en place progressive du médicament générique et instauration du droit de substitution**

<b>Date</b>	<b>Mesure mise en place</b>
<b>Novembre 1995</b>	A. JUPPE annonce à l'assemblée Nationale son souhait de développer les médicaments génériques et ce dans le but de réaliser des économies de santé
<b>Avril 1996</b>	Apparition de la définition légale du médicament
<b>Mars 1997</b>	Un texte officiel fixant les normes des génériques par rapport au princeps
<b>Juillet 1998</b>	Création du répertoire actualisé des médicaments génériques de l'ANSM
<b>Juin 1999</b>	Apparition du droit de substitution pour les pharmaciens avec la loi de financement de la sécurité sociale : ce dernier permettant ainsi aux pharmaciens de délivrer un autre médicament que celui qui a été prescrit par le médecin

### b. Du début des années 2000 : Mise en place des prescriptions en DCI et du TFR

<b>Juin 2002</b>	Accord entre les médecins et la CNAMTS revalorisant la consultation (de 18€50 à 20 €) en contrepartie d'un engagement des médecins à rédiger 25 % des ordonnances en DCI les médicaments génériques devant représenter au moins la moitié de cette ensemble
<b>Septembre 2003</b>	Apparition du TFR, tarif forfaitaire de responsabilité prévoyant le remboursement à hauteur du prix des génériques de certaines médicaments laissant ainsi un dépassement à régler sur le médicament pour les patients ne désirant pas le générique. Cela ayant pour but d'augmenter la substitution et responsabiliser ceux qui ne désirent pas de générique
<b>2004</b>	Possibilité d'obtenir une AMM générique avant l'expiration du brevet de l'AMM princeps
<b>Mai 2004</b>	Inscription accélérée au Répertoire : l'inscription d'une spécialité générique dans le répertoire des groupes génériques se fait au terme d'un délai de soixante jours, après avoir informé de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché de celle-ci le titulaire de la spécialité de référence. [4]

### c. Du milieu des années 2000 à nos jours : Mise en place de mesures visant à développer le médicament génériques

<b>Janvier 2006</b>	Accord UNCAM/Pharmaciens fixant l'objectif de substitution à 70 %
<b>Octobre 2006</b>	Accord Tiers payant contre Génériques : si le patient refuse le médicament générique le patient doit faire l'avance du médicament avant de se faire rembourser par l'assurance maladie.
<b>Décembre 2006</b>	Accord UNCAM/Pharmaciens fixant l'objectif de substitution à 75 %
<b>Décembre 2007</b>	Accord UNCAM/Pharmaciens fixant l'objectif de substitution à 80 %
<b>Janvier 2008</b>	Suppression des marges arrières par la loi Châtel et remise légale portée à 17 % sur le générique
<b>Décembre 2008</b>	Accord UNCAM/Pharmaciens fixant l'objectif de substitution à 82 %
<b>Janvier 2009</b>	Nouvelles règles de gestions des prix du répertoire : décote des prix des nouveaux génériques fixe à 55% (par rapport au PFHT) et nouvelle baisse de prix de 7% appliquée 18 mois après la commercialisation du 1 <sup>er</sup> générique
<b>Avril 2009</b>	Signature des premiers CAPI (contrat d'amélioration des pratiques individuelles) : mode de rémunération supplémentaire des médecins généralistes qui les incite à atteindre des objectifs sanitaires et économiques.[5] Avec notamment « promouvoir des prescriptions moins onéreuses à efficacité comparable conformément aux données actuelles de la science » et donc promouvoir le médicament générique. (cf. annexe1)

<b>Décembre 2009</b>	Accord UNCAM/Pharmaciens fixant l'objectif de substitution à 80 %
<b>Février 2011</b>	Inscription des « quasi génériques » au Répertoire, c'est-à-dire des spécialités qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence (ex : esoméprazole)
<b>Juin 2011</b>	Introduction du P4P (paiement à la performance) dans la convention médecin avec dans les objectifs la prescription de médicament générique
<b>Décembre 2011</b>	Loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé
<b>Janvier 2012</b>	Décote des prix des médicaments génériques fixe à 60%
<b>Avril 2012</b>	Accord UNCAM/Pharmaciens fixant l'objectif de substitution à 85 % et introduisant une rémunération à la performance pour les pharmaciens sur des objectifs de substitution individuels et collectifs
<b>Juillet 2012</b>	Renforcement du dispositif tiers payant contre générique avec pour objectif une substitution de 85 % des suites des accords d'Avril

### **3. Le médicament générique : de son AMM jusqu'à sa commercialisation**

#### **a. La protection du médicament princeps**

Lorsque qu'un laboratoire commercialise un médicament princeps celui-ci est protégé pendant plusieurs années. Il est cependant important de distinguer deux notions importantes :

- la protection intellectuelle qui est assurée par le dépôt de brevets, ce qui permet au laboratoire de tirer des bénéfices sur l'ensemble des investissements de recherche et développement qui ont été nécessaires au développement de médicaments
- la protection administrative des données, c'est à dire la protection des informations qui ont été nécessaires pour le dossier d'AMM

#### **i. La protection par le brevet**

Dès qu'un laboratoire va découvrir un principe actif prometteur, il va alors déposer un brevet dans le but de protéger l'exploitation commerciale depuis sa découverte et pendant une durée de 20 ans. Le brevet peut être déposé pas l'industriel non seulement sur le produit (principe actif) mais il peut déposer plusieurs types de brevets tout au long du cycle de vie du médicament comme le brevet de procédé de synthèse, le brevet d'indication thérapeutique, le brevet de formulation et de forme galénique [6]. Ainsi un seul médicament peut être protégé par plusieurs dizaines de brevets dont les échéances s'étalent dans le temps. La multitude de ces brevets des

laboratoires princeps impacte directement la « g n riq sation » et représente un frein au développement des génériques. Les laboratoires princeps essayent ainsi d'augmenter la durée de protection de leur produit et accroître l'incertitude juridique des génériqueurs et donc retarder la commercialisation du médicament générique.

A titre d'exemple, la protection intellectuelle du clopidogrel (Plavix®) a expiré en juillet 2008, permettant ainsi aux génériques d'entrer sur le marché en octobre 2009. Néanmoins, deux protections restent attachées à ce médicament :

- Le sel utilisé par Plavix® pour sa fabrication jusqu'en février 2013. Les génériques ont donc dû développer leur offre en utilisant un sel de clopidogrel diff rent de celui du princeps, excepté, le clopidogrel Zentiva (ex Winthrop), auto-générique du laboratoire princeps.
- L'indication dans le traitement du syndrome coronarien aigu, en association avec l'aspirine jusqu'en 2017.[7]

La protection commerciale réelle du princeps est beaucoup plus courte que 20 ans puisque le brevet couvre également les périodes où sont effectuées les études chez l'animal et l'homme ainsi que la durée nécessaire pour obtenir AMM. Tout cela dure entre 8 et 12 ans. Il reste donc en théorie une dizaine d'années d'exclusivité au laboratoire du princeps.

Cependant afin de compenser cette période durant laquelle le brevet ne peut pas être exploité un certificat complémentaire d'exploitation (CCP) permet d'assurer une protection complémentaire de 5 ans sans toutefois que la durée totale ne puisse excéder 15 ans à partir de la première AMM délivrée dans l'UE. Le CCP doit être demandé dans les 6 mois qui suivent l'AMM. Il est important de préciser que le CCP a été initialement crée en 1990 afin de compenser la durée exceptionnellement longue de la recherche du médicament. [6] Enfin 6 mois d'extension de brevet peuvent être octroyés lorsque des études pédiatriques sont finalisées c'est ce qu'on appelle le plan d'investigation pédiatrique (P.I.P.)[8]

En pratique la commercialisation du princeps est donc protégée environ une dizaine à une quinzaine d'années. Par la suite le médicament princeps tombe donc dans le domaine du public permettant ainsi la mise sur le marché des médicaments génériques.

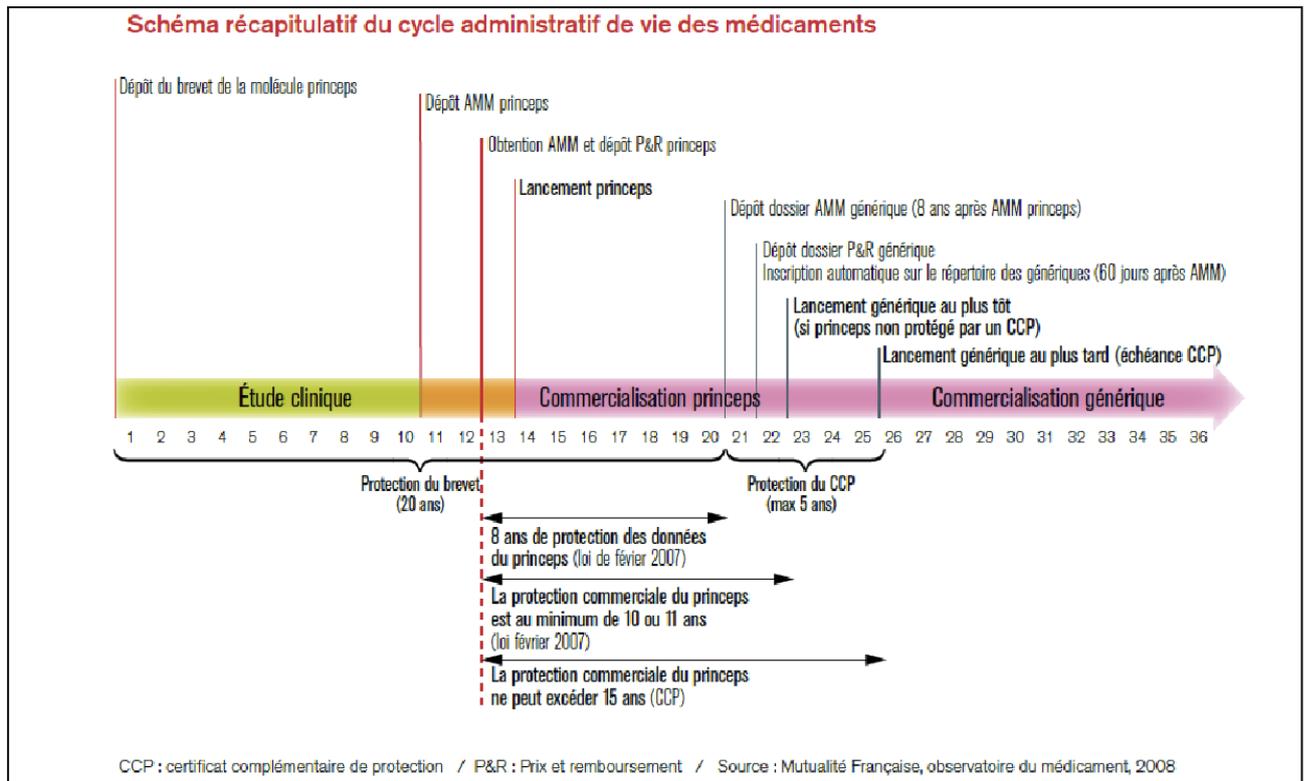
## ii. La protection administrative

Afin de pouvoir être commercialisé, tout médicament doit conformément à l'article L.5128-8 du CSP, obtenir au préalable une AMM délivrée par l'ANSM sur la base d'un dossier qui démontre la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Les résultats des études menées sur le médicament princeps qui sont présentes dans son dossier d'AMM, sont des données qui bénéficient d'une protection de 8 ans, période pendant laquelle il n'est pas possible de faire référence à ces données pour obtenir une AMM générique. Par conséquent les résultats des études cliniques portées aux dossiers d'AMM du princeps ne sont pas protégées durant la totalité du brevet mais seulement 8 ans à partir de l'obtention de la première AMM délivrée pour le médicament dans l'union européenne. Cependant à l'expiration de cette période de protection de 8 ans, le laboratoire princeps dispose d'une exclusivité commerciale de 2 ans supplémentaires, voire de 3 ans si le médicament princeps a bénéficié d'une nouvelle indication thérapeutique apportant un « avantage clinique important » durant les 8 premières années de sa commercialisation. C'est la règle dite du « 8+2+1 ».

En 2005, a été introduite la notion d'AMM globale. Cette notion signifie que les AMM successivement accordées dans l'UE pour de nouvelles indications thérapeutiques, voies d'administration ou dosages autres que ceux figurant dans l'AMM du produit initial (autrement appelées « extension de gamme »), font partie d'une seule et même AMM et ne bénéficient dès lors pas de délai de protection supplémentaire. Ainsi, un nouveau médicament développé sous la forme d'un comprimé par exemple, mais qui existe déjà sous la forme d'une gélule ne bénéficiera pas d'une nouvelle protection de 8 ans.

Un médicament générique ne peut être commercialisé qu'à l'échéance du ou des brevets qui protègent le médicament princeps. Cependant une demande d'AMM peut être déposée à l'ANSM au terme d'un délai de 8 ans à partir de la première AMM européenne du médicament de référence.

La figure 2 qui suit récapitule le cycle de vie administratif du médicament



**Figure 2 : Récapitulatif du cycle administratif de vie des médicaments [7]**

### **b. Le dossier d'AMM du médicament générique**

Tout comme le médicament princeps ou toute spécialité pharmaceutique, le médicament générique doit avoir une AMM pour pouvoir être mis sur le marché. Pour se faire le laboratoire souhaitant commercialiser son générique doit réaliser une demande auprès de l'autorité compétente d'un état membre, en France c'est l'ANSM qui s'en occupe. Il doit aussi en même temps que la demande en informer le titulaire des droits de propriété intellectuelle (le laboratoire du princeps). A cette demande il doit joindre un dossier d'AMM.

#### **i. Les différentes procédures d'AMM**

[2]

Différentes procédures d'AMM cohabitent, selon le type de médicament concerné et en fonction du territoire sur lequel le médicament va être commercialisé.

La **procédure nationale** s'applique uniquement aux demandes d'AMM pour des médicaments dont la commercialisation sera limitée au territoire national. La demande d'AMM est déposée dans l'Etat membre européen dans lequel le produit sera commercialisé et l'autorité compétente, en France l'ANSM, évalue la demande.

Les **procédures européennes** s'appliquent lorsque le médicament est destiné à être commercialisé dans plusieurs pays européens.

Trois procédures différentes coexistent :

#### **- La procédure centralisée**

Elle est obligatoire pour les médicaments issus de certains procédés de biotechnologie, les médicaments de thérapie innovante, les médicaments contenant une nouvelle substance active visant à traiter le SIDA, les pathologies cancéreuses, une maladie neurodégénérative ou le diabète, et les médicaments orphelins.

Cette procédure est optionnelle pour les médicaments contenant une nouvelle substance active, les médicaments présentant une innovation significative thérapeutique, scientifique ou technique, et lorsque la délivrance d'une AMM centralisée présente un intérêt au niveau communautaire pour les patients. Cette procédure peut également s'appliquer pour les médicaments génériques dont les médicaments princeps ont été autorisés par la procédure centralisée.

Après une évaluation effectuée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du Médicament (EMA), le demandeur se voit octroyer, par la Commission européenne, une AMM valable dans tous les Etats membres sous un nom de marque, un Résumé des caractéristiques du produit (RCP), une notice et un étiquetage unique.

#### **-La procédure de reconnaissance mutuelle**

Elle est utilisée lorsque le médicament est déjà autorisé dans un Etat membre de l'Union européenne et que le titulaire de l'AMM de ce médicament souhaite qu'il soit autorisé dans un ou plusieurs autre(s) Etat(s) de l'Union européenne. Dans ce cas, l'évaluation de la demande d'AMM est réalisée par l'Etat membre dans lequel le médicament a initialement été autorisé, en lien avec les Etats dans lesquels une demande d'AMM est déposée.

#### **- La procédure décentralisée**

Elle est utilisée lorsqu'un médicament n'est pas encore autorisé dans l'Union européenne et qu'il est destiné à être commercialisé dans plusieurs pays européens. Le dossier de demande d'AMM est évalué par un Etat membre de référence choisi par le demandeur d'AMM. L'évaluation est effectuée en lien avec les autres Etats dans lesquels une demande d'AMM est déposée.

Dans le cas des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée, les AMM sont octroyées par l'autorité compétente des Etats membres concernés par ces procédures, en France, l'ANSM.

## ii. Le contenu du dossier d'AMM

Le dossier d'AMM est rédigé dans un format standardisé le format CTD (Common technical document). Ce format est utilisé en Europe, aux Etats-Unis et au Japon.

Dans ce format CTD, les informations sont organisées en 5 parties (tableau 1) :

Module 1 : Contient les informations administratives

Module 2 : Résumés des modules 3,4 et 5

Module 3 (qualité) : Données chimiques et pharmaceutiques relatives à la qualité de la substance active et du produit fini (données physico-chimiques de la substance active, sur la fabrication, le contrôle, le conditionnement et la stabilité de la substance active et du produit fini)

Module 4 (sécurité) : Données relatives à la sécurité (données toxicologiques sur la base de rapports non cliniques)

Module 5 (Efficacité) : Les données relatives à l'efficacité du médicament à partir des résultats des études cliniques réalisées sur l'homme [7]

Dossier de demande d'AMM	Médicaments de référence	Médicaments générique
<b>Module 1 :</b> Renseignements administratifs	Oui	Oui
<b>Module 2 :</b> Résumé des modules 3,4 et 5	Résumé du dossier	Résumé du dossier
<b>Module 3</b> Qualité (procédé de fabrication)	Oui	Oui
<b>Module 4</b> Sécurité : (études non cliniques)	Oui	Non requis
<b>Module 5</b> Efficacité (études cliniques chez l'homme)	Oui	Etude de bioéquivalence

**Tableau 1 : Comparaison du contenu des dossiers d'AMM, princeps vs génériques [7]**

En tout premier lieu, il convient de rappeler qu'un médicament n'est considéré comme générique d'une spécialité de référence que s'il contient le même principe actif au même dosage pour une même forme pharmaceutique. Un médicament générique contient donc strictement la même quantité de principe actif que son médicament de référence. C'est un élément constitutif même de la définition du médicament générique.

Précisons que la réglementation européenne admet une variabilité de principe actif de  $\pm 5\%$  dans le produit fini pour tous les médicaments (génériques ou non). En effet, la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001[9] instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain prévoit dans le module 3 de son annexe 1 (Normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments) que « les écarts maximaux tolérables en teneur de substance active ne peuvent dépasser  $\pm 5\%$  dans le produit fini, au moment de la fabrication. »

Le format du dossier de demande d'AMM pour une spécialité générique est dit « allégé », quel que soit la procédure choisie, nationale ou européenne. En effet, par définition, les génériques doivent contenir la même molécule au même dosage que la spécialité de référence qui a, elle-même, pour obtenir son AMM, réalisé des études complètes pré-cliniques et cliniques. Le laboratoire génériqueur peut donc se référer aux études cliniques et non cliniques réalisées par le laboratoire princeps sur le médicament de référence pour ce qui est de démontrer l'efficacité et la sécurité du générique, dès lors que la période de protection des données est achevée.

L'article R5121-28 du Code de la Santé publique prévoit ainsi que, lorsque la demande porte sur une spécialité générique d'une spécialité de référence qui est autorisée depuis au moins huit ans en France ou dans l'un des Etats membres de la Communauté européenne, le dossier de demande comprend « outre les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les études de biodisponibilité démontrant la bioéquivalence à la spécialité de référence ». En d'autres termes, le demandeur est dispensé de produire des résultats d'essais toxicologiques, précliniques et cliniques.

En revanche, le laboratoire « génériqueur » doit être en mesure de démontrer la bioéquivalence de son générique avec le princeps par la conduite d'études de bioéquivalence.

### **c. Les études de bioéquivalence**

#### **i. Rappel**

Comme le mentionne la définition du médicament générique dans l'article L.5121-1 du code de la santé publique le médicament générique doit montrer sa bioéquivalence avec le médicament princeps. Pour se faire le laboratoire du générique va devoir réaliser une étude de bioéquivalence avec le médicament princeps et il montrera les résultats de cette étude dans le dossier d'AMM.

Deux médicaments sont équivalents d'un point de vue thérapeutique lorsqu'ils sont bioéquivalents c'est à dire que leur biodisponibilité sont équivalentes. Cela signifie que la quantité et la vitesse à laquelle le médicament, sous sa forme active, atteint la circulation générale après administration d'une même dose sont suffisamment similaires pour conclure à une efficacité et une sécurité identiques.

La bioéquivalence va être démontré sur la base des courbes de concentrations plasmatiques en fonction du temps, où l'on compare le taux et la vitesse d'absorption du principe actif du médicament testé et du princeps chez un certain nombre de sujets sains (cf. figure 3) . Évidemment la comparaison se fait suite à l'administration d'une même dose de principe actif par une même voie d'administration

Pour comparer la biodisponibilité princeps vs génériques on va utiliser les paramètres pharmacocinétiques suivants :

- l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique du principe actif en fonction du temps (AUC), ce paramètre permet de mesurer le taux d'absorption et ainsi la quantité de principe actif qui atteint la circulation générale
- la concentration plasmatique maximale du principe actif ( $C_{max}$ )
- le moment où la concentration plasmatique maximale est observée ( $T_{max}$ ) paramètre mesurant la vitesse d'absorption de la substance active

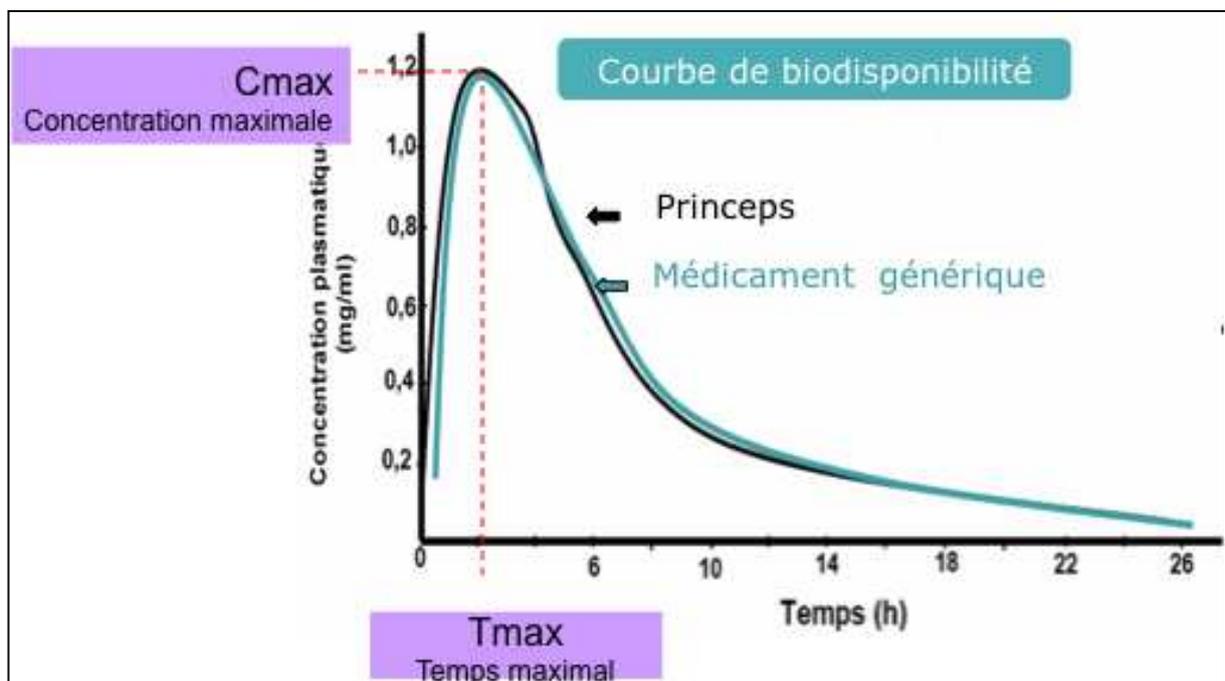


Figure 3 : Courbe de biodisponibilité princeps vs médicament générique [10]

## ii. Essai de bioéquivalence

[11],[2]

Le schéma expérimental classique d'un essai de bioéquivalence est un essai croisé (cross-over) (généralement deux périodes séparées par une phase de 'Wash-out'= période de sevrage 5 demi-vies)), où le médicament est administré en dose unique à jeun. L'essai est généralement réalisé chez le volontaire sain (12 à 36 volontaires). Dans l'essai croisé, chaque sujet est son propre témoin.

L'essai de bioéquivalence est mené sur un groupe de sujets homogènes. Toute source de variabilité extérieure (autre que la formulation) est à éviter. Afin de limiter au maximum ces sources de variabilité, un essai de bioéquivalence est conduit généralement chez des volontaires sains. De plus, le groupe de sujets sains sélectionnés pour mener l'étude de bioéquivalence doit être le plus homogène possible (âge, sexe, corpulence, tabagisme, alcool, ...). Une fois la bioéquivalence démontrée sur un groupe de sujets donné, la conclusion est étendue à toute la population.

Les conditions d'administration du médicament sont standardisées. La démonstration de la bioéquivalence se fait en règle générale à jeun pour éviter la confusion de l'influence de la prise de nourriture et la performance propre de la forme pharmaceutique (éviter une interaction entre la prise de nourriture et la formulation). Dans certains cas bien définis, la démonstration peut se faire avec la prise de nourriture.

Concernant le suivi des concentrations plasmatiques, les prélèvements sanguins doivent être:

-suffisamment nombreux pour mesurer avec précision la vitesse d'absorption ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ). Il faudrait donc prévoir au moins six prélèvements autour du  $T_{max}$  présumé.

-prélevés suffisamment longtemps pour mesurer avec précision la fraction absorbée (AUC). Il faudrait donc faire un suivi pendant au moins 4 à 5 demi-vies ; la partie extrapolée de l'AUC ne devant pas excéder 20%.

Les échantillons prélevés sont analysés suivant des méthodes analytiques validées. Deux validations sont nécessaires, une validation initiale avant la conduction de l'essai de bioéquivalence puis une autre validation pendant l'essai.

De manière générale, l'entité à doser est la molécule mère, que celle-ci soit le support de l'activité thérapeutique ou non.

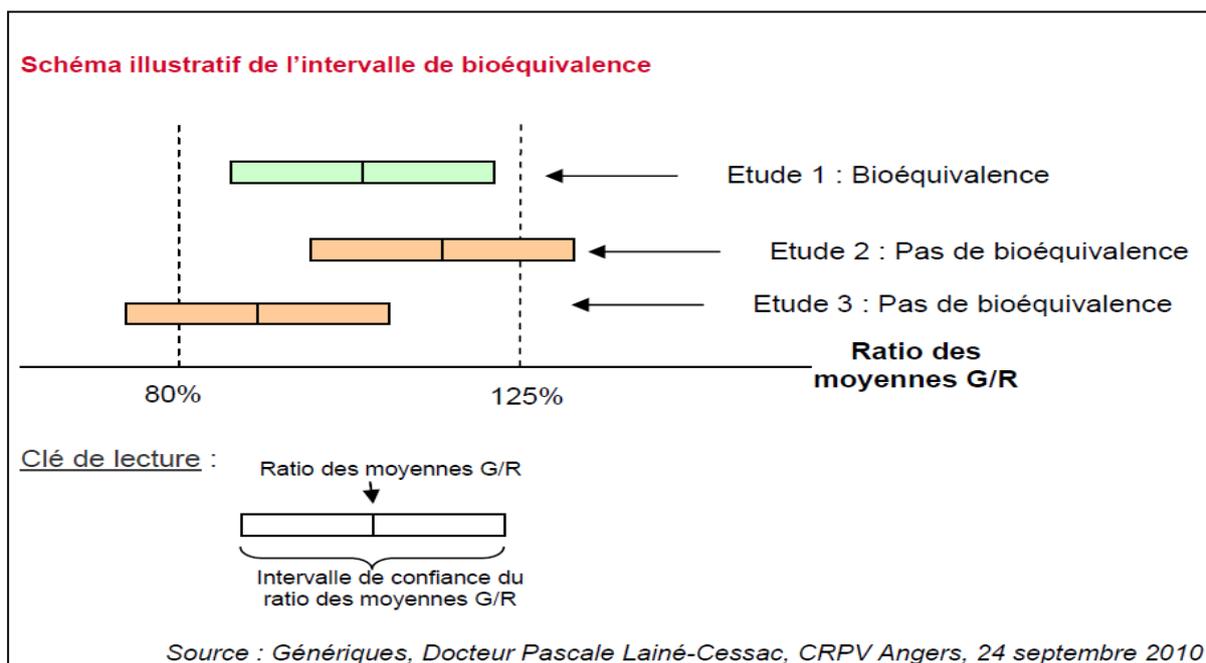
Pour démontrer la bioéquivalence, on réalise une analyse de la variance (ANOVA) sur les paramètres pharmacocinétiques (AUC et  $C_{max}$ ) obtenus avec les deux médicaments comparés,

suite à la même dose administrée. Pour que deux formulations soient considérées bioéquivalentes, il faut que les intervalles de confiance à 90% des paramètres pharmacocinétiques (AUC et Cmax) moyens (en échelle logarithmique) soient inclus dans l'intervalle [80,00 %-125,00 %] (cf. figure 4).

Dans le cas de médicament à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire lorsque l'écart entre les concentrations efficaces et toxiques est faible, l'intervalle d'acceptation de la bioéquivalence est resserré [90,00 %-111,11 %].

Une analyse rétrospective conduite par FDA sur 2070 études de bioéquivalence menés entre 1996-2007 a montré que la différence moyenne (+/- écart-type) des AUC et Cmax entre les médicaments de référence et génériques étaient respectivement de 3,56% (+/-2,85%) et de 4,35% (+/- 3,54%).[12]

Le dossier de bioéquivalence fourni à l'appui d'une demande d'AMM de générique devra décrire le protocole expérimental suivi pour l'essai de bioéquivalence, présenter les validations analytiques réalisées, fournir les résultats des paramètres pharmacocinétiques calculés et ceux de l'analyse statistique effectuée avant de conclure à la démonstration (ou la non démonstration) de la bioéquivalence.



**Figure 4 : Schéma de l'intervalle de bioéquivalence [7]**

Sur la base de ce principe de vérification de la bioéquivalence du générique par rapport au médicament princeps, il convient cependant de préciser les éléments suivants :

Les différents génériques contenant le même principe actif ne font pas l'objet des mêmes études de bioéquivalence. Pour les comparer entre eux c'est en pratique impossible compte tenu du nombre de ces génériques. En revanche, chacun d'entre eux est comparé au produit princeps. C'est pourquoi la substitution d'un générique d'un laboratoire avec le même générique d'un autre laboratoire doit dans la mesure du possible être limitée et cela notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

Des études de bioéquivalence in vivo ne sont pas exigées pour certains médicaments génériques. Il s'agit de ceux pour lesquels la biodisponibilité du principe actif compte tenu des caractéristiques physico-chimiques du principe actif, de leur forme pharmaceutique, de leur mode d'administration n'est pas susceptible de différer de celle de la forme de référence. Les médicaments concernés sont :

- les solutions parentérales administrées par voie intraveineuse,
- les solutions administrées par voie orale ainsi que les élixirs et les sirops ;

Dans certains cas, des médicaments génériques de formes orales solides à libération immédiate peuvent être également exemptés d'études de bioéquivalence in vivo [12]. Ces médicaments doivent contenir un principe actif hydrosoluble. En outre, leurs formes galéniques doivent être rapidement dissoutes en milieu gastro-intestinal. L'exemption d'étude de bioéquivalence in vivo ne signifie aucunement l'absence de démonstration de la bioéquivalence. En effet, les études exigées doivent faire la démonstration d'une part de la solubilité élevée du principe actif en milieu aqueux aux différents pH gastro-intestinaux (pH 1,2 à 6,8) et d'autre part de la dissolution rapide de la forme galénique aux mêmes pH. L'objectif est de s'assurer que le comportement de ces formulations est analogue à celui d'une solution orale afin de conclure à l'absence de risque de bio-inéquivalence. De plus, la composition en excipients du médicament générique doit être similaire à celle du médicament de référence.

Enfin, il faut mentionner les formes topiques pour lesquelles l'étude de la biodisponibilité du principe actif dans la circulation systémique n'est pas pertinente, une action locale étant recherchée. Il faut cependant s'assurer que le médicament générique ne passe pas au niveau systémique. Aucune étude d'équivalence n'est exigée si la composition en excipients du médicament générique est strictement identique à celle du médicament de référence. Si la composition diffère, l'équivalence clinique et la tolérance devront être démontrées.

S'agissant de la formulation et des excipients qui peuvent différer entre le princeps et ses génériques, il est possible que des excipients différents puissent induire un effet indésirable spécifique, de type allergique ou intolérance, chez certains patients particulièrement sensibles (on parle ici des "excipients à effets notoires" qui peuvent être contenus soit dans le générique, soit dans le princeps, voire dans les deux formulations lorsque l'excipient considéré est indispensable à la formulation). Cependant, ces différences entre les patients relèvent du profil de tolérance mais ne concernent pas l'efficacité, celle-ci étant essentiellement liée au principe actif. Dans l'hypothèse où l'excipient modifierait la libération d'un principe actif, ceci serait détecté tant par les essais de dissolution in vitro (lyoéquivalence) que par les essais de bioéquivalence (équivalence pharmacocinétique chez l'Homme) réalisés pour l'obtention de l'AMM (voir constitution du dossier d'AMM). [12]

#### **d. La fabrication et le suivi des médicaments génériques**

##### **i. La fabrication**

La fabrication des médicaments et des substances actives est réglementée en Europe selon des normes communes que l'on appelle les « **Bonnes pratiques de fabrication** »[13]. En France, c'est l'ANSM qui a la responsabilité de les publier.

Ces bonnes pratiques de fabrication constituent une sorte de mode d'emploi détaillé et très précis que les fabricants de **médicaments** et de **principes actifs** doivent suivre pour assurer la qualité de la fabrication. Elles s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

Rappelons que :

- Les principes actifs et les médicaments ne sont aujourd'hui produits que par des entreprises titulaires d'une autorisation de fabrication et dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes (ANSM pour toutes les substances commercialisées en France).
- Le respect de la qualité de la fabrication, définie comme « l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés » engage la responsabilité du pharmacien responsable de l'entreprise de fabrication.[14]

**Les médicaments génériques sont soumis aux mêmes règles de fabrication et de contrôle qualité que les médicaments de référence.** Par ailleurs, les entreprises autorisées à fabriquer les médicaments et les substances actives, le sont sans distinction de la validité du brevet des substances amenées à être produites. Une même entreprise peut ainsi être amenée à fabriquer alternativement un princeps ou un générique. Ainsi, certains génériques sortent des mêmes chaînes de production que leur produit de référence.

De même, tous les produits fabriqués en dehors de l'Union européenne doivent l'être en conformité avec les bonnes pratiques européennes. Les BPF dérivent directement des bonnes pratiques européennes contenues dans le volume 4 (Good manufacturing practices) de l'Eudralex.

Pour des raisons liées à la propriété intellectuelle d'une part ou à des raisons économiques d'autre part, les sites de fabrication de substances actives se trouvent de plus en plus souvent en dehors de l'Union européenne (Chine, Inde...). La délocalisation de la fabrication du principe actif en Asie est très fréquente dès la perte de brevet et concerne même parfois le princeps lui-même. Ces principes actifs peuvent néanmoins être utilisés aussi bien pour fabriquer le médicament de référence que le médicament générique. La délocalisation de la fabrication des principes actifs a donc nécessité la coordination indispensable avec les autres autorités d'autres pays. Cette coordination s'est mise effectivement en œuvre, notamment avec la FDA, la TGA d'Australie, l'EDQM (Conseil de l'Europe), l'EMA et certains États-Membres. Elle porte en particulier sur des échanges d'informations relatifs aux sites inspectés permettant la mise en commun des résultats et des conclusions ainsi que des actions menées y compris les actions de correction éventuellement exigées. Concernant les programmes de coopération avec les autorités d'Inspection des autres pays, il n'y en a pas de spécifique pour les génériques. Il existe un programme global (qui les comprend donc) de partage d'informations (échanges des rapports d'inspection par exemple) et d'inspections conjointes (EDQM, OMS, entre États-Membres de l'UE, avec la FDA ou la TGA), tant pour les matières premières que pour les produits finis. Comme indiqué précédemment les planifications d'inspections sont échangées, en particulier dans le domaine des fabricants de principes actifs. Le PIC/S (Convention internationale de l'Inspection Pharmaceutique) a par ailleurs amélioré son outil d'évaluation des pays qui souhaitent le rejoindre en ajoutant la question des principes actifs dans son questionnaire.[12]

D'une manière générale, il est très difficile de connaître le lieu effectif de production des médicaments car le ou les principes actifs peuvent être fabriqués dans une ou plusieurs usines et le médicament lui-même, encore dans un autre lieu. A noter que l'ANSM répertorie depuis maintenant

trois ans dans une base de données tous les fabricants de matières premières de toutes les nouvelles AMM déposées.

Enfin, les lots destinés à la commercialisation sur le territoire européen doivent être « libérés » sur le sol européen. Les règles relatives à la libération des lots de médicaments émanent de directives européennes[9]. Elles prévoient que tous les lots de produits finis fabriqués en dehors de l'Union européenne doivent être libérés et contrôlés en Europe par les laboratoires eux-mêmes.

C'est ce dernier lieu, celui de la libération des lots, qui apparaît sur la notice du médicament en tant que fabricant et qui est ainsi porté à la connaissance des patients. Les autres lieux de fabrication sont indiqués dans le dossier d'AMM (Autorisation de mise sur le marché) qui n'est pas rendu public.

Enfin, rappelons que certains laboratoires de médicaments princeps ont choisi de développer leur propre portefeuille de médicaments génériques. Lorsque ces portefeuilles intègrent les génériques des médicaments de référence dont ils détenaient le brevet, on parle d'auto-génériques.

On peut citer ainsi quatre laboratoires princeps qui ont développé une marque générique leur permettant de garder une part du marché sur leur médicament :

- Servier avec les génériques Biogaran
- Sanofi Aventis avec les génériques Winthrop et Zentiva
- Novartis avec les génériques Sandoz
- Pfizer commercialise aussi ses génériques sous le même nom

Enfin, rappelons que les laboratoires génériqueurs ne disposent pas tous de leurs propres usines de production. Et lorsqu'ils disposent de leurs propres usines de fabrication, ils n'ont pas nécessairement les moyens de mobiliser les ressources nécessaires pour anticiper (conduite d'études de bioéquivalence, dépôt de demande d'AMM, organisation de la chaîne de production...) toutes les tombées dans le domaine public de toutes les molécules dans tous les pays.

Dans ce cas, plusieurs solutions s'offrent à eux pour développer leur offre générique. Ils peuvent faire l'acquisition de licences locales et acheter ainsi le plus souvent un « package » comprenant l'AMM générique, le processus de fabrication de la matière première et du produit fini à une entreprise tierce ou faire appel à une usine détenue par un génériqueur concurrent ou un laboratoire princeps pour produire ses propres boîtes de génériques.

Il en résulte qu'une même usine de production peut produire des boîtes de princeps et/ou de génériques qui seront vendues sous des marques différentes à des laboratoires de référence et/ou des génériqueurs. Une lecture attentive de la notice peut fournir des éléments d'informations intéressants sur ce point. La notice doit mentionner le fabriquant (celui qui libère les lots). Le fabriquant ainsi mentionné n'est pas nécessairement l'exploitant, c'est-à-dire celui qui vend le médicament sous sa marque. Il est aussi important de savoir que certains génériqueurs fabriquent pour d'autres ou pour des laboratoires princeps on appelle ça des ventes industrielles : ex: Teva Actavis Sandoz

## **ii. Le suivi des médicaments génériques par l'ANSM**

[2]

**Inspection des activités de fabrication** : les inspections portent sur plusieurs éléments : relations avec les sous-traitants, applications des bonnes pratiques de fabrication, conditions de libération des lots, conditions d'expédition et de distribution, traitements des données de pharmacovigilance. Tous les lieux de fabrication situés en France (il en existe environ 700) sont inspectés par les inspecteurs de l'ANSM au moins deux fois tous les 5 ans, quels que soient les médicaments fabriqués : princeps ou génériques. Les lieux de fabrication ne sont pas spécialisés en génériques ou en médicaments de référence. Ils ne peuvent être caractérisés par la nature des médicaments qu'ils produisent puisque la plupart sont amenés à produire les uns comme les autres. Sur les 700 établissements pharmaceutiques de fabrication, les inspecteurs en ont répertorié 116 qui avaient une activité générique mais pas nécessairement exclusivement générique. La synthèse publiée par l'ANSM concernant les inspections des établissements génériques en 2009 fait un « constat satisfaisant pour ce qui concerne la sécurité des produits pour les consommateurs ».[15]

L'inspection des lieux de fabrication dans le reste du monde est coordonnée au niveau européen.

Les agences de l'ensemble des pays européens se consultent avant de lancer une inspection et se transmettent les résultats des inspections.

Les génériqueurs effectuent également des audits des lieux de fabrication du principe actif ou du produit fini. Les membres du Gemme mutualisent ainsi les audits qu'ils réalisent sur les usines de fabrication qu'ils ont en commun. Ce dispositif de mutualisation des ressources leur permet d'auditer un plus grand nombre de sites.

**Inspection des essais de bioéquivalence** : l'Agence a mis en place, dès 1994 et surtout depuis une dizaine d'années, un programme spécifique d'inspections des essais de bioéquivalence pour les médicaments destinés au marché français ou européen.

Chaque dossier de demande d'AMM ne comportant la plupart du temps qu'un seul essai de bioéquivalence, la qualité et la fiabilité des données en résultant sont particulièrement importantes. Seule une infime proportion des essais de bioéquivalence soumis à l'ANSM est réalisée en France. Une minorité d'essais est réalisée en Europe, principalement en Espagne, en Allemagne et dans des pays d'Europe centrale. La plupart des essais sont réalisés en Amérique du Nord, en Afrique du Sud et, de plus en plus, depuis 8 ans, en Inde.

L'ANSM inspecte environ 10 à 15 essais de bioéquivalence par an, dont plus de la moitié en Inde. De 2005 à 2011 ont été réalisées 131 missions d'inspections, dont 90 en Inde, concernant 71 dossiers d'AMM (47 pour l'ANSM et 24 pour l'OMS et l'EMA). La stratégie d'inspection est centrée sur les sites les plus à risque, ce qui conduit régulièrement à invalider les résultats des essais et à arrêter les procédures d'AMM des médicaments concernés. Les derniers constats des inspections semblent indiquer une tendance à l'amélioration.[2]

Dans ce contexte de mondialisation, la coopération européenne et internationale est essentielle et l'ANSM s'y implique fortement. Des actions de formation et d'accompagnement aux inspections sont ainsi proposées aux inspecteurs travaillant à l'étranger. De plus, l'ANSM s'investit dans l'harmonisation des pratiques d'inspection et la coordination des actions avec ses partenaires européens. Enfin, l'ANSM participe activement à la rédaction des lignes directrices européennes sur la validation des méthodes bio analytiques utilisées dans les essais de bioéquivalence.

***Inspection approfondie des activités de pharmacovigilance*** : les laboratoires exploitant des médicaments (princeps ou génériques) dans l'Union européenne doivent disposer d'un dispositif de pharmacovigilance en conformité avec les « Bonnes pratiques de pharmacovigilance » publiées et mises à jour par l'ANSM.[16] « La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable, laquelle comporte en particulier l'identification, l'évaluation et la prévention du risque résultant de l'utilisation des produits à finalité sanitaire à usage humain ». L'inspection des activités de pharmacovigilance par l'ANSM est devenue prioritaire à partir de 2007 compte tenu de l'existence de non-conformité vis-à-vis de la réglementation, notamment des suivis d'enquêtes de pharmacovigilance. L'ANSM a constaté en 2009 que « des efforts d'amélioration en terme tant d'organisation que de ressources dédiées aux systèmes de pharmacovigilance doivent être mis en place par les établissements spécifiquement orientés dans la mise sur le marché de médicaments génériques avec en particulier une meilleure maîtrise des prestataires utilisés pour ces activités et de

suivi du profil de sécurité de leurs spécialités »[15]. Depuis, les « génériqueurs » se sont organisés et des audits ont été mis en place pour contrôler la conformité des activités de pharmacovigilance des entreprises qui commercialisent les génériques en France avec la réglementation européenne.

### ***Contrôle des produits finis***

Les spécialités du répertoire des génériques et leurs principes actifs font l'objet d'enquêtes de contrôles programmés spécifiques en laboratoire depuis 1999. Ces contrôles sont toujours effectués de façon comparative entre spécialités génériques et spécialités de référence. Ils portent sur environ 200 spécialités du répertoire par an.

La sélection des produits et des paramètres contrôlés est basée sur une analyse de risque. Sont ainsi plus particulièrement sélectionnés pour le contrôle, des produits qui, du fait d'un problème de qualité, pourraient être à l'origine de problèmes de sécurité. C'est le cas récemment par exemple de molécules pour lesquelles l'adaptation posologique est délicate (comme la lévothyroxine), de la vérification du caractère gastro-résistant de molécules inefficaces à pH acide (cas des spécialités à base de lansoprazole, oméprazole et pantoprazole) ou de la vérification de la stabilité en conditions d'utilisation de spécialités anticancéreuses (comme l'oxaliplatine).

Les contrôles programmés sont systématiquement précédés d'études comparatives des dossiers axées sur les différentes origines de production, les spécifications de qualité ainsi que les méthodes d'analyse.

Ces contrôles portent sur des analyses physicochimiques et éventuellement microbiologiques selon la forme pharmaceutique.

Lors de la période 2007-2011, la surveillance du marché des médicaments princeps et génériques confondus a concerné 1 065 produits, soit près de 100 familles de molécules à différents dosages. (cf. annexe 2)

Ainsi, ce sont 866 médicaments génériques inscrits au répertoire et 199 médicaments princeps qui ont été analysés ces 5 dernières années (cf. tableau 2).

Le taux de non-conformité (ou défauts de qualité détectés) est globalement de 3% (soit 32 non-conformités pour 1 065 produits analysés) et ces non conformités se décomposent en : 28 non-conformités relatives aux 866 médicaments génériques soit un peu plus de 3% (3,2%), et 4 non-conformités relatives aux 199 médicaments princeps (soit 2,0%).

	Médicaments génériques	Médicaments princeps
Nombre de médicaments analysés	866	199
Taux de non-conformité/nombre	3,2 % (28)	2 % (4)

source : ANSM.

**Tableau 2 : Bilan des contrôles des produits finis réalisé entre 2007 et 2011 par l'ANSM [2]**

Les 32 non-conformités décelées lors des 5 dernières années de surveillance de marché correspondent à :

- la détection de substances apparentées (ou impuretés) (10) ;
- les essais de sécabilité (9) ;
- les notices / étiquetages (6) ;
- le dosage en principe actif (3) ;
- les caractères organoleptiques (2) ;
- l'essai de dissolution (1) ;
- l'essai de désagrégation (1),

Chaque chiffre entre parenthèse correspond au nombre de non conformités en fonction de chaque type, ainsi (9) signifie qu'il y a eu sur le total des 32 non conformités détectées 9 qui concernaient les essais de sécabilité.

Ces 32 non-conformités décelées ont donné lieu à la mise en place d'un suivi coordonné (contrôle, inspection, évaluation) adapté à chaque cas. Parallèlement au programme annuel défini par l'ANSM, un contrôle coordonné a été mis en place au niveau européen portant sur les spécialités ayant une AMM européenne par reconnaissance mutuelle ou décentralisée. Ce programme repose sur l'échange d'échantillons et de résultats entre laboratoires nationaux de l'Union européenne (OMCLs) dans un souci d'optimisation des ressources. L'ANSM est fortement impliquée dans ce programme. Dans ce cadre, entre 2007 et 2011, elle a contrôlé 304 spécialités et a bénéficié du contrôle de 421 autres spécialités par d'autres laboratoires européens sur des produits ayant une AMM en France. À noter que les génériques représentent la majorité de ces spécialités contrôlées (environ 90%). Aucune alerte sérieuse concernant des produits sur le marché français n'a été mise en évidence dans ce cadre.

### **Contrôle des substances actives**

En lien avec cette activité de contrôle des médicaments génériques, un contrôle des matières premières (principes actifs pharmaceutiques) associées est effectué. Dans ce cadre, durant la période 2007-2011 (cf. annexe 3), 626 lots de matières premières ont été analysés, dont 41 lots dans un contexte de suspicion de défaut de qualité (cf. tableau 3). Ces 626 lots de matières premières contrôlés correspondent à l'analyse d'un total de 58 familles de principes actifs pharmaceutiques. Vingt-six non-conformités ont été détectées, dont 7 pour les 41 lots cités précédemment. De même que pour les médicaments, ces non-conformités donnent lieu à des mesures correctives adaptées.

	Nombre de lots de matière première contrôlés	Nombre de non conformités détectées
Total des lots	626	26
Lots analysés dans un contexte de suspicion	41	7

**Tableau 3 : Bilan des contrôles des matières premières réalisés entre 2007 et 2011 par l'ANSM [2]**

Les non conformités mises en évidence entre 2007 et 2011 sur les matières premières chimiques (substances actives) ont principalement porté sur des teneurs en impuretés légèrement supérieures aux limites enregistrées. Par ailleurs, des teneurs en eau supérieures aux spécifications ont été mises en évidence pour deux familles.

D'une façon générale, les échantillons contrôlés sont fournis par le titulaire de l'AMM. Néanmoins, et dans un souci de mieux cibler les lots analysés, l'ANSM a mis en place en 2010 un programme d'inspection dont les prélèvements sont effectués à son initiative en fonction des facteurs de risques potentiels.

L'évolution du contrôle en laboratoire des spécialités génériques s'oriente depuis plusieurs années maintenant vers une sélection ciblée des produits (afin de détecter des non conformités potentiellement délétères) avec une part croissante d'échantillons issus d'inspections et un contrôle partagé au niveau européen.

Des mesures spécifiques de surveillance des médicaments génériques peuvent également être engagées par l'ANSM notamment lorsque les professionnels de santé et/ou les patients expriment des réserves inhérentes à une ou plusieurs substances actives. Comme cela a été le cas par exemple pour la substitution des médicaments génériques à base de lévothyroxine l'ANSM a alors publié une lettre de recommandation.

## e. Le répertoire et la substitution

### i. Le répertoire des groupes génériques

Le groupe générique correspond au regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont génériques. Le répertoire va lister sous la forme de tableau (cf tableau 4 ci-dessous), pour chaque médicament de référence, les médicaments génériques associés. Chaque tableau correspond à un groupe générique tel que définit précédemment.

Dans la première colonne des tableaux 4 et 5 ci-après nous pouvons voir trois lettres

- **R** correspond à la spécialité de référence ou princeps
- **G** correspond à la spécialité générique
- **S** correspond à spécialité substituable (quand il ne s'agit pas de la même forme comme pour l'Inexium® ou les génériques sont sous la forme de gélules alors que le princeps est en comprimés)

Dénomination commune : ACIDE URSODÉOXYCHOLIQUE		
Voie orale		
Groupe générique : ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE 250 mg - DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé		
	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé, APTALIS PHARMA SAS, APTALIS PHARMA SAS - HOUDAN (exploitant).	Glucose.
G	ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE BIOGARAN 250 mg, comprimé pelliculé, BIOGARAN, BIOGARAN - COLOMBES (exploitant).	Glucose.
G	ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE INOPHARM 250 mg, comprimé pelliculé, INOPHARM LIMITED, Non désigné (exploitant).	Glucose.
<hr/>		
G	ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE TEVA 250 mg, comprimé pelliculé, TEVA SANTE, TEVA SANTE - COURBEVOIE (exploitant).	Glucose.
G	RUDETAN 250 mg, comprimé pelliculé, INOPHARM LIMITED, Non désigné (exploitant).	Glucose.
G	URSODENE 250 mg, comprimé pelliculé, INOPHARM LIMITED, Non désigné (exploitant).	Glucose.

Tableau 4 : Exemple de spécialité inscrit au répertoire [17]

Groupe générique : ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE équivalent à ESOMEPRAZOLE 20 mg. — INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant. Les spécialités pharmaceutiques ci-après sont ajoutées :		
	SPÉCIALITÉS pharmaceutiques	EXCIPIENTS à effet notoire
S	ESITOL 20 mg, gélule gastro-résistante, JACOBSEN PHARMA CONSULTANCY A/S, JACOBSEN PHARMA A/S, SONDERBORG (exploitant).	Saccharose.
S	ESOMEPRAZOLE ARROW 20 mg, gélule gastro-résistante, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES, LYON (exploitant).	Parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose.
S	ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 20 mg, gélule gastro-résistante, BIOGARAN, BIOGARAN, COLOMBES (exploitant).	Parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose.
S	ESOMEPRAZOLE EG 20 mg, gélule gastro-résistante, EG LABO - Laboratoires EuroGenerics, EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS, BOULOGNE-BILLANCOURT (exploitant).	Parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose.
S	ESOMEPRAZOLE JACOBSEN PHARMA 20 mg, gélule gastro-résistante, JACOBSEN PHARMA CONSULTANCY A/S, JACOBSEN PHARMA A/S, SONDERBORG (exploitant).	Saccharose.
S	ESOMEPRAZOLE MYLAN 20 mg, gélule gastro-résistante, MYLAN SAS, MYLAN SAS, SAINT-PRIEST (exploitant).	Parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose.
S	ESOMEPRAZOLE RATIOPHARM 20 mg, gélule gastro-résistante, RATIOPHARM GmbH, LABORATOIRE RATIOPHARM, IVRY-SUR-SEINE (exploitant).	Saccharose.

**Tableau 5 : Le cas particulier des génériques de l'Inexium® [17]**

Les groupes sont listés par ordre alphabétique de la dénomination commune internationale (autrement dit le nom du principe actif du médicament) et par voie administration. Dans chaque groupe, il est notamment précisé le nom de chaque spécialité, son dosage, sa forme pharmaceutique et le cas échéant, les excipients à effet notoire qu'elle contient.

Les dénominations des médicaments génériques peuvent se présenter de trois façons :

- DCI suivi du nom du fabricant
- DCI suivi d'un nom de marque (propre au fabricant)
- Nom de marque accompagné du suffixe Gé (+DCI mentionnée sous le nom de marque.) [12]

Le répertoire est établi et actualisé par l'ANSM.

Dans sa version d'octobre 2012, le répertoire comprend :

- 421 principes actifs (ou associations),
- 970 groupes génériques,
- 1096 spécialités de référence et 7769 spécialités génériques.

Conformément aux dispositions du code de la santé publique, le Directeur général de l'ANSM, identifie les spécialités génériques en vue de leur inscription au répertoire. Il informe le titulaire de l'AMM de la spécialité de référence de l'octroi de l'AMM générique de sa spécialité.

Puis, au terme d'un délai minimum de 60 jours, durant lequel le détenteur du brevet du princeps peut faire valoir ses droits auprès du génériqueur, la spécialité générique est inscrite automatiquement au répertoire.

Un générique peut être inscrit au répertoire avant l'expiration du brevet qui protège sa référence. Néanmoins il ne pourra être commercialisé avant que le brevet ne soit arrivé à échéance. Ainsi sont inscrits au répertoire des médicaments qui ne sont pas nécessairement commercialisés.

## **ii. La substitution**

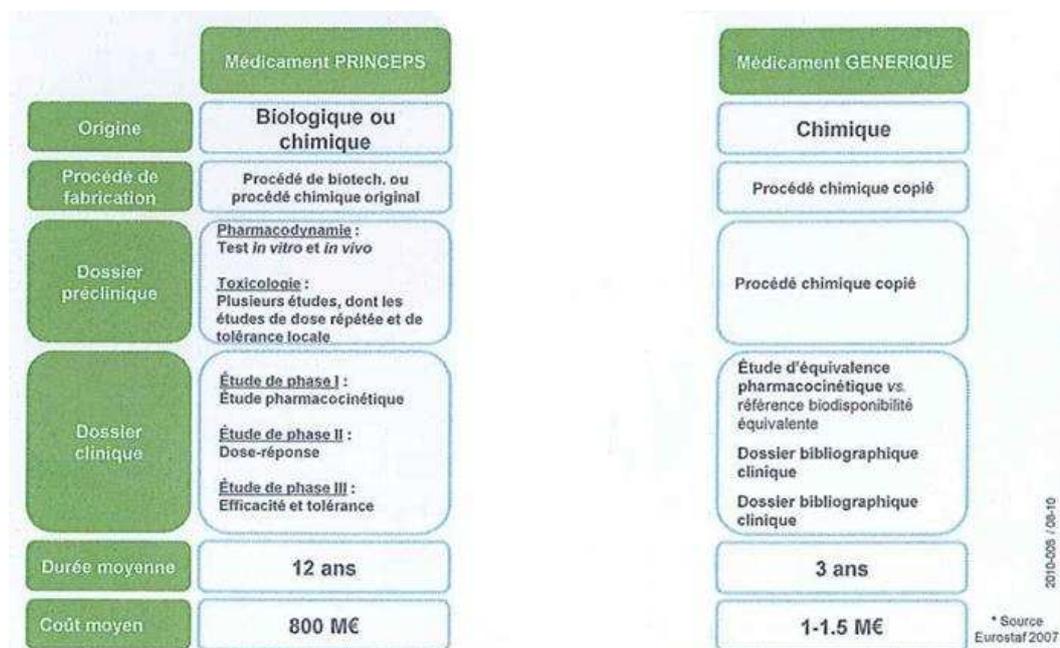
Afin de favoriser le développement des génériques le droit de substitution a été accordé au pharmacien en 1999 par loi de financement de la sécurité sociale. Ainsi le pharmacien est le principal acteur de la diffusion des génériques. Il est autorisé à substituer selon certaines règles :

- La spécialité délivrée par substitution doit appartenir au même groupe générique que la spécialité prescrite
- Le médecin ne doit pas s'être opposé à la substitution par l'apposition de la mention « non substituable » sur l'ordonnance.
- La substitution ne doit pas entraîner de dépense supplémentaire pour l'Assurance maladie

Le pharmacien doit inscrire sur l'ordonnance le nom du médicament qu'il a substitué pour éviter tout risque de confusion par le patient. Le patient est incité à accepter les génériques grâce au dispositif « tiers payant contre génériques » cependant il peut refuser la substitution et il doit alors dans ce cas avancer les frais des médicaments. Le chiffre exact d'ordonnance avec la mention non substituable n'est pas connu mais il tourne aux alentours de 5%.

## **f. Le prix du médicament générique**

Tout d'abord il est important de comprendre que les génériques coûtent moins cher car le laboratoire générique n'a pas tous les frais de recherche qui interviennent : le coût moyen de recherche et de développement fabrication d'un médicament princeps est estimé jusqu'à plus de 800 millions d'euros alors que pour le générique ce coût s'élève seulement de 1 à 1.5 millions d'euros (cf. figure 5 ci-après)



**Figure 5 : Coût d'un médicament princeps vs médicament générique**

Le prix fabricant hors taxe (PFHT) des médicaments remboursables est fixé par convention entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et le laboratoire exploitant le médicament. Ce dernier dépose un dossier prix au CEPS en même temps qu'un dossier de transparence à la Commission de la transparence. Dans le cas des médicaments génériques, l'exploitant est exonéré du dépôt du dossier de transparence, mais pas de celui du dossier de prix. En 2010, plus de 70% des demandes de première inscription traitées par le CEPS concernaient des médicaments génériques.[7]

La principale différence entre un générique et son princeps sur le plan économique est le prix. Pour rappel, le CEPS appelle une décote entre le PFHT du princeps et le PFHT du générique qui a doublé en dix ans[18] :

- Entre 1996 et 2001 : -30%
- Novembre 2001 : -40%
- 2002-2008 : -50%
- Septembre 2008 : -55%
- Depuis début 2012 : -60%

Néanmoins, cette décote peut-être revue par le CEPS dans certains cas comme :

- la faible taille du marché concerné,
- la complexité de formulation du princeps,
- le faible niveau de prix du princeps lié à son ancienneté.

Par ailleurs, après 18 mois de commercialisation du premier générique (en pratique le décompte des 18 mois s'effectue en général à compter de la date d'arrivée du 2ème générique afin de tenir compte de la rentabilité du marché des génériques en s'assurant d'une offre générique minimale), deux cas peuvent se présenter :

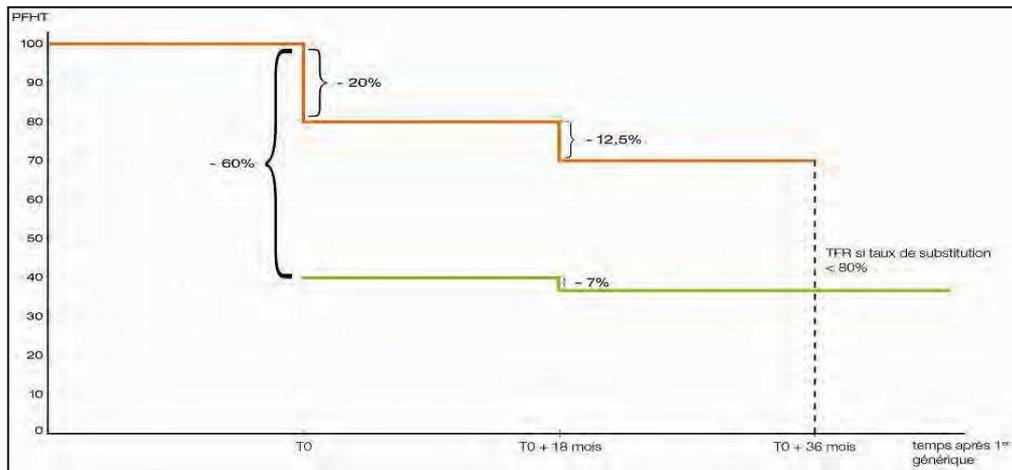
- le taux de substitution du groupe est inférieur à 65% → le groupe passe sous TFR
- le taux de substitution du groupe est supérieur à 65% → une baisse de prix de 12,5% est appliquée au PFHT du princeps et de 7% au PFHT du générique.

Le CEPS procède à une baisse du prix du princeps de 20% à la commercialisation du premier générique. Néanmoins, lorsqu'il existe un contentieux sur la date d'expiration du brevet et donc la légalité de la commercialisation du générique, le CEPS suspend cette baisse de prix. Dans le cas où le laboratoire serait débouté, il devra verser à l'assurance maladie les économies perdues, sous la forme d'une remise.

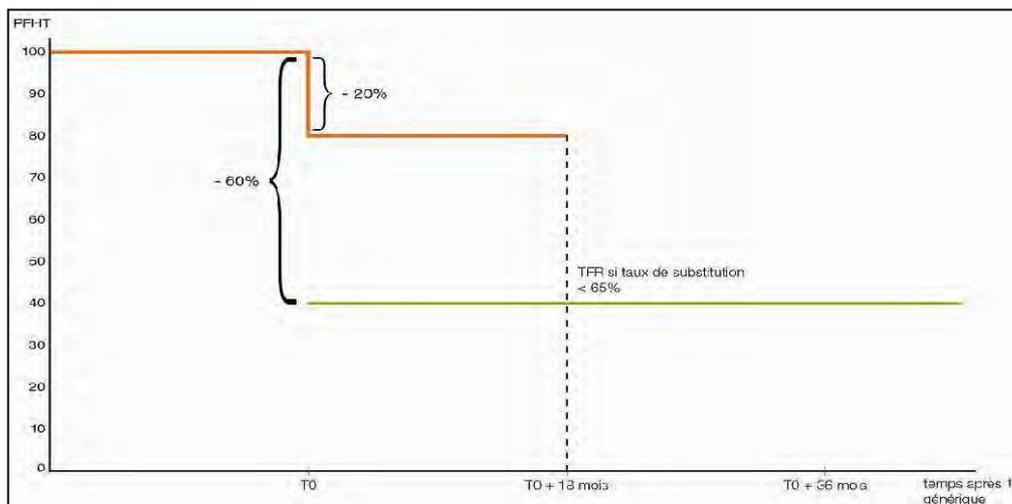
Le CEPS peut néanmoins minorer la décote du prix du générique par rapport à celui du princeps « du fait de la faible taille du marché concerné, de la complexité de formulation du princeps ou du faible niveau de prix du princeps lié à son ancienneté ». Il a notamment précisé au Gemme le 15 mars 2010 que « pourraient être exemptés de tout ou partie de [la décote de prix] au vu notamment de la nature des produits et de leur coût de fabrication, les princeps dont le premier générique a obtenu son autorisation de mise sur le marché plus de cinq ans après l'expiration du brevet ».

Le cycle de vie du prix d'un médicament dont le brevet a expiré est présenté dans les deux graphiques ci-dessous.

**Cycle de vie du prix des médicaments génériques si à J+18 mois le taux de substitution > 65%**



**Cycle de vie du prix des médicaments génériques si à J+18 mois le taux de substitution < 65%**



— PFHT Princeps      — PFHT Générique

**Figure 6 : Le cycle de vie du prix des médicaments génériques [7]**

En fait, au cours du cycle de vie du groupe générique, l'écart de prix entre le prix public du princeps et le prix public du générique diminue pour plusieurs raisons :

- L'écart entre le prix du générique et celui du princeps est moins important lorsque l'on raisonne en prix public puisque la marge du pharmacien sur le générique n'est pas proportionnelle au PFHT. Elle est égale à celle du princeps.
- Au lancement du premier générique, le PFHT du princeps est réduit de 20%, réduisant l'écart initial de 60%.
- A 18 mois, si le taux de substitution est supérieur à 65%, le PFHT du générique est diminué de 7% alors que celui du princeps l'est de 12,5%. L'écart entre les prix se réduit donc.[7]

En pratique, les écarts de prix entre les génériques et les princeps ne sont pas homogènes autour de ces valeurs. Une comparaison des prix des génériques et des princeps observés en juin 2012 sur l'ensemble des groupes génériques commercialisés à cette période montre des écarts pouvant aller de -6% à -57% entre le PFHT du générique et celui du princeps et de -3% à -48% entre le PPTTC du générique et celui du princeps[7]. Ces résultats sont présentés dans le tableau suivant :

<b>Ecarts de prix entre génériques et princeps</b>		
	<b>PFHT</b>	<b>PPTTC</b>
Intervalle d'écart de prix observé entre générique et princeps	[-57% ; -6%]	[-48% ; -3%]

*Source : Observatoire du médicament, FNMF à partir des données IMS Health CMA juin 2012*

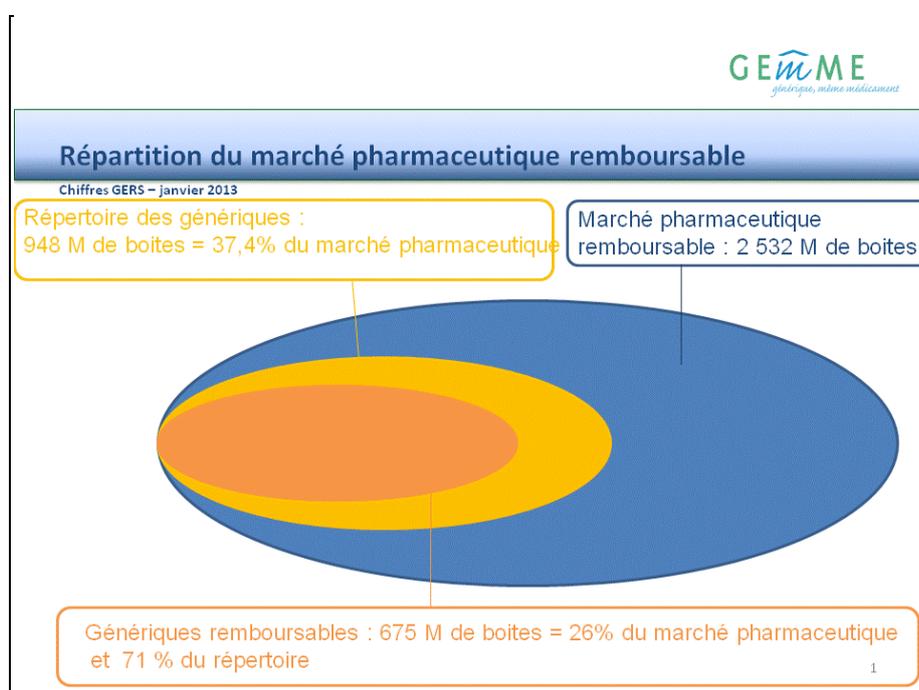
**Tableau 6 : Ecart de prix entre générique et princeps [7]**

## 4. Le médicament générique en chiffre

### a. Le marché des médicaments génériques en France

En 2002, en France, une boîte sur 20 était un générique. En 2012 la France est passée à une boîte sur 4. [19]

La figure 7 ci-dessous nous montre la part importante que représente le médicament générique au sein de l'ensemble des médicaments ; ainsi les génériques remboursables représentent près de 26% du marché pharmaceutique remboursable en volume en 2012.



**Figure 7 : Répartition du marché pharmaceutique remboursable [19]**

La figure 8 ci-après nous montre que la part des médicaments génériques ne cessent d'augmenter depuis 1999 et ce à la fois en valeur et en volume. Il est cependant important de noter que même si aujourd'hui le médicament générique représente presque 26% du marché pharmaceutique remboursable en volume il ne représente que 13% en valeur. Ainsi les médicaments génériques remboursés par l'assurance maladie atteignent un montant de 2.6 milliards d'euros sur un total de 21 milliards d'euros de dépenses de médicaments. [18]

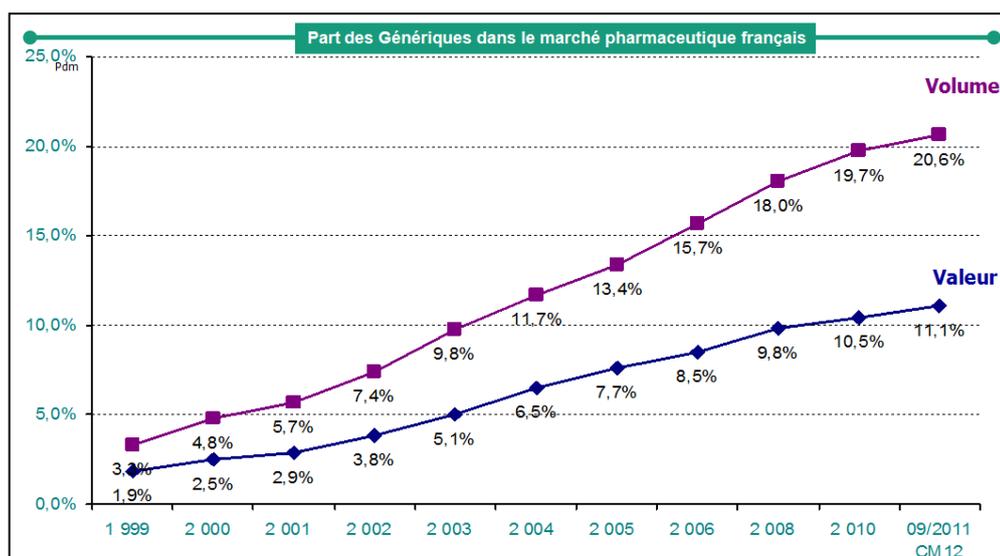


Figure 8 : Evolution des parts des Génériques dans le marché pharmaceutique français [20]

### b. Les économies des médicaments génériques

Comme nous l'avons vu précédemment le médicament générique représente un coût beaucoup moins important que le médicament princeps ; ainsi il permet de faire de nombreuses économies.

Les économies potentielles sont évaluées, pour l'ensemble des financeurs (les régimes obligatoire et complémentaire et le patient), sur le marché des médicaments remboursables, ainsi on peut retenir que :

- 1% de baisse de prix = 29 millions d'euros
- 1% de substitution supplémentaire = 29 millions d'euros
- 1% de prescription supplémentaire dans le répertoire = 89 millions d'euros
- 1 centime d'euro de baisse sur le prix de l'unité de prise du médicament générique = 130 millions d'euros [18]

Les deux graphiques ci-dessous nous montrent respectivement les économies qu'ont apportées les médicaments des génériques depuis 2000 (cf. figure 9) ainsi que le potentiel CA d'économie de la chute des brevets de certains princeps(cf. figure10). Pour l'année 2012 les économies lié aux médicaments génériques ont atteint le chiffre record de 2,4 milliard d'euros.[21]

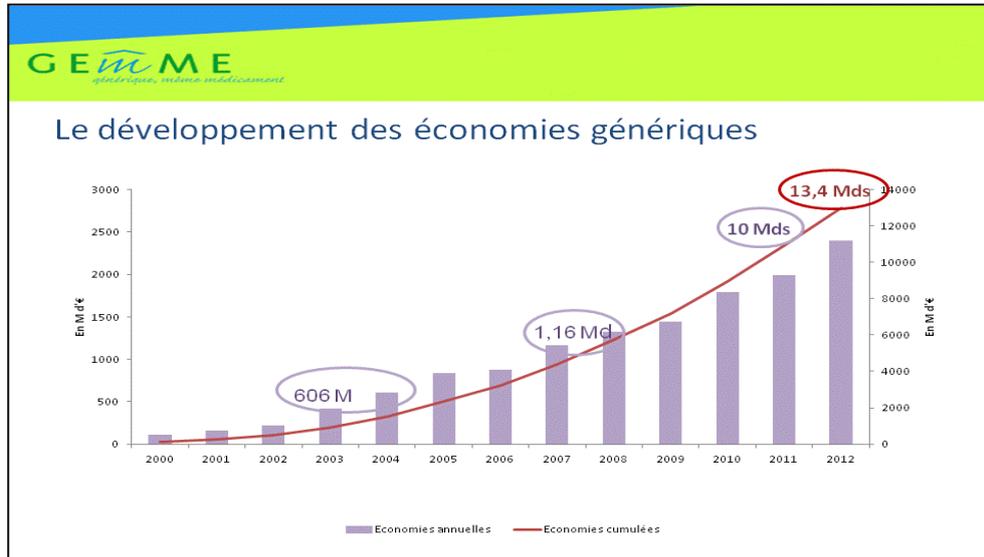


Figure 9 : Les économies du médicament générique [19]

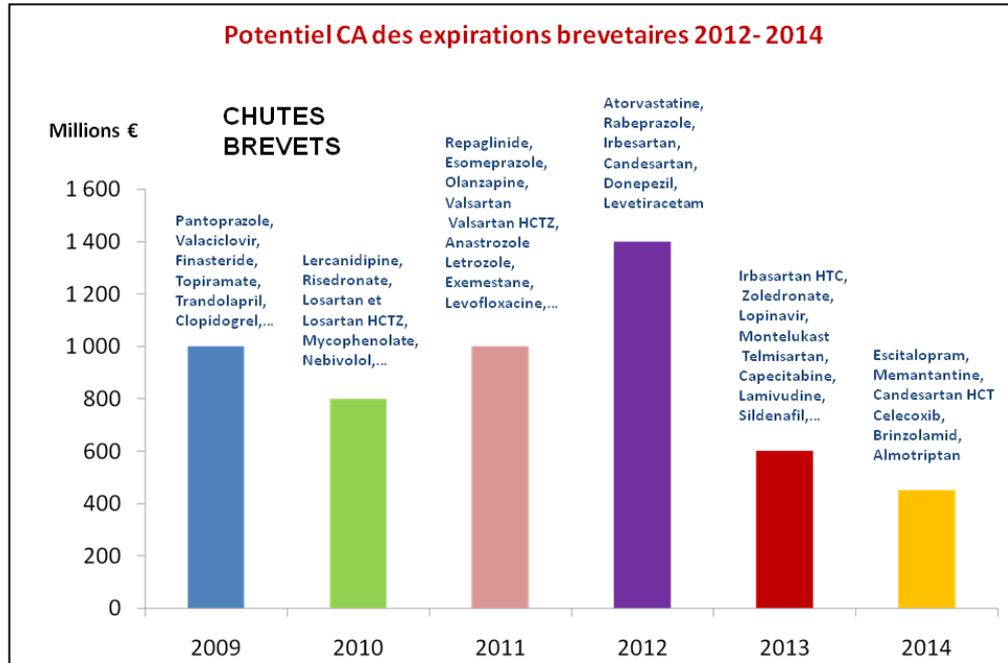


Figure 10 : Potentiel de chiffre d'affaires brevetaires 2012-2014 [22]

### c. Le taux de substitution et les principales classes de substitution

Nous pouvons voir que le taux de substitution est en diminution depuis les années 2008. Cela peut s'expliquer par plusieurs phénomènes :

- Elargissement du répertoire
- Augmentation de mention « non substituable »
- Réticence des patients
- Manque de motivation du pharmacien

Cependant nous pouvons voir à partir du tableau 7 ci-dessous une nette augmentation entre janvier et novembre 2012 cela s'expliquant par la mise en place du dispositif « tiers payant contre générique » au niveau national de manière stricte depuis juillet 2012.

	Objectif de substitution	Taux atteint
2006	70%	70%
2007	80%	81,7%
2008	82.9%	82%
2009	82%	77,2%
2010	80%	78,9%
2011	80%	76,3%
2012	85%	71.2% (Janvier) 82,7% (début novembre)

**Tableau 7 : Tableau récapitulatif des objectifs de substitution depuis 2006 [18, 23]**

Au total, 91 classes thérapeutiques (niveau ATC3) disposent de versions génériques en France ce qui permet de couvrir une grande partie des besoins de santé avec une offre de soins au meilleur coût pour la collectivité.

Parmi les classes thérapeutiques du répertoire des génériques les plus prescrites et délivrées en pharmacie, figurent les antiulcéreux (58,6 millions de boîtes), les antibiotiques type pénicilline à large à spectre (54,4 millions), les tranquillisants (47,3 millions de boîtes), les bêtabloquants seuls (42 millions) ou bien encore les antidépresseurs et régulateurs de l'humeur (42 millions de boîtes). (cf. tableau8 ci-après)

Le tableau 8 ci-dessous montre que parmi ces classes, les génériques représentent une part de marché importante, allant de 65,8% (tranquillisants) à près de 94% (pénicilline à large spectre). A noter, toutefois, que certaines classes thérapeutiques à haut potentiel de ventes enregistrent une faible part de marché des génériques. C'est notamment le cas des hormones thyroïdiennes (32,4 millions de boîtes vendues, 14,1% de versions génériques) du fait notamment d'une marge thérapeutique étroite et de la publication d'une mise en garde de l'ANSM sur la substitution de cette molécule.

Rang	Classes thérapeutiques (ATC3)	Millions de boîtes délivrées (génériques)	Millions de boîtes délivrées (princeps)	Total	Part des génériques dans la classe
1	Antiulcéreux	46	13	59	78,5%
2	Pénicilline à large spectre	51	3	54	93,6%
3	Tranquillisants	31	16	47	65,8%
4	Béta bloquants seuls	32	10	42	75,3%
5	Antidépresseurs et régulateurs de l'humeur	35	7	42	83,0%
6	Hypnotiques et sédatifs	33	7	40	82,4%
7	Préparations thyroïdiennes	5	28	32	14,1%
8	Antihistaminiques	17	15	32	54,4%
9	Hypolipémiant	26	6	32	81,7%
10	Corticoïdes seuls	19	7	26	73,5%

Source : Observatoire du médicament FNM à partir des données IMS Health, CMA juin 2012

**Tableau 8 : Dix premières classes thérapeutiques du répertoire des génériques délivrées en officine de ville [7]**

#### d. Les principaux génériqueurs

La figure 11 ci-dessous nous montre que le marché des génériques en France se partage entre plusieurs laboratoires cependant trois principaux se partagent presque 65% du marché. Il s'agit de : Mylan, Biogaran et Teva/Ratiopharm. Il est important de comprendre que certains de ces laboratoires appartiennent au laboratoire princeps. Ainsi Biogaran appartient au groupe Servier, Sandoz au groupe Novartis, Winthrop maintenant devenu Zentiva appartient à Sanofi.

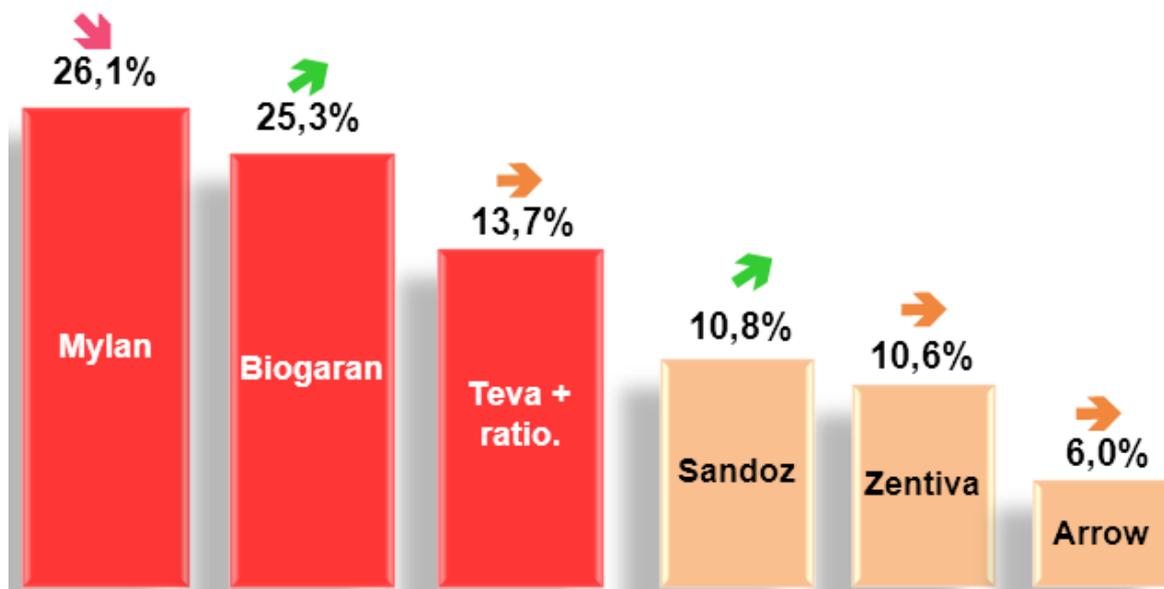


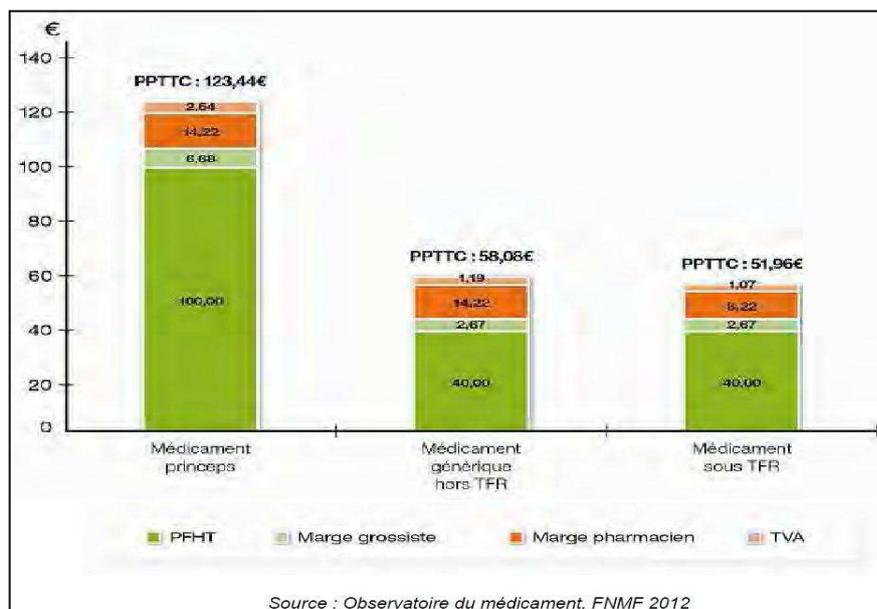
Figure 11 : Les parts de marché des génériqueurs sur le marché officinal Français (source Gers janvier 2013)

#### e. Comparaison du prix public TTC d'un médicament générique, d'un princeps et d'un médicament sous TFR

Le pharmacien bénéficie d'une marge préférentielle sur les médicaments génériques non soumis au TFR. En effet, pour ces médicaments, la marge dont il bénéficie est calculée en pourcentage du prix fabricant hors taxe du princeps correspondant. En d'autres termes, il bénéficie de la même rémunération légale qu'il délivre un générique ou un princeps. Cette marge préférentielle n'est pas applicable pour les médicaments génériques soumis au TFR. Il résulte notamment de cette disposition que lorsque le prix, non soumis à TFR, du médicament de référence baisse, celui de générique baisse également mécaniquement.[7]

La figure 12 suivante présente un exemple de décomposition du prix d'un médicament remboursable princeps dont le PFHT est de 100 € et de son générique selon qu'il est ou non soumis au TFR. Dans cet exemple, une décote de 60% a été appliquée au PFHT du médicament générique par rapport à son princeps.

### Décomposition du prix public TTC d'un médicament remboursable dont le PFHT est de 100 €



**Figure 12 : Décomposition du prix public TTC d'un médicament remboursable dont le PFHT est de 100 € [7]**

## 5. Le médicament générique à l'étranger

Les huit principaux marchés mondiaux sont :

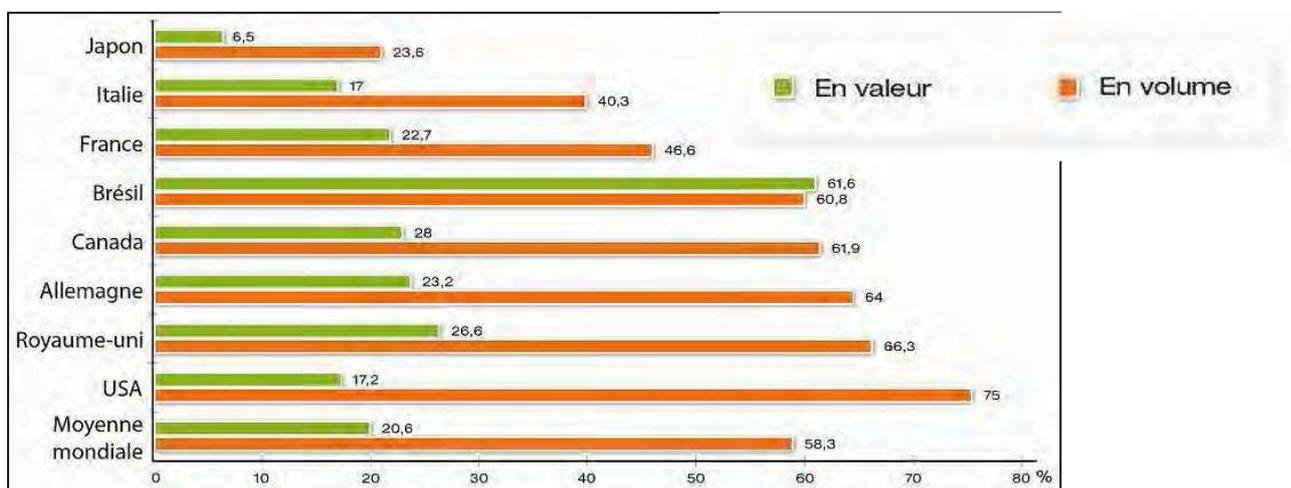
Les Etats-Unis, l'Allemagne, la France, la Grande Bretagne, le Canada, l'Italie, l'Espagne et le Japon. Ils représentent 84% des ventes mondiales.

Les Etats-Unis sont le plus important marché de produit générique au monde avec 42% des ventes mondiales.

Dans ces pays le médicament générique a un rôle majeur dans la maîtrise des dépenses de santé, l'équilibre et la survie des modèles de protection sociale. Dans les pays en voie de développement il constitue un enjeu pour l'accès au soin des populations.[24]

La notion de générique ne recouvre pas forcément les mêmes réalités d'un pays à l'autre. En effet, en France, un médicament générique est une copie d'un médicament princeps inscrit au répertoire des groupes génériques. En Allemagne, les médicaments génériques correspondent à l'ensemble des médicaments dont le brevet a expiré, ce qui inclut les copies des princeps comme les princeps eux-mêmes et depuis 1999 les produits d'origine minérale et la phytothérapie. Le graphique suivant présente une comparaison des parts de marché des médicaments génériques en valeur et en volume dans 8 pays (Etats-Unis, Royaume-Uni, Allemagne, Canada, Brésil, France, Italie et Japon) en 2011.

Ces données présentes sur la figure 13 qui suit sont issues d'une nouvelle segmentation du marché, réalisée par IMS Health, qui assure la comparabilité des résultats. IMS adopte ainsi une définition plus large du générique que celle qui est admise en France : elle intègre tous les médicaments qui ne sont plus protégés par un brevet (« off patent »). Cet élargissement du périmètre pris en compte implique l'intégration de certaines molécules qui ne sont pas, en France, inscrites au répertoire des génériques telles que le paracétamol et l'acide acétylsalicylique. C'est pourquoi la pénétration des génériques en France apparaît plus élevée avec cette segmentation que lorsque l'on s'en tient au périmètre plus strict du répertoire des génériques (46,6% en volume versus 22%).



Source : IMS Health – MIDAS New market segmentation, décembre 2011

**Figure 13 : Part de marché (%) en valeur et en volume des génériques au sein des principaux marchés pharmaceutiques selon IMS Health [7]**  
(À définition de générique comparable d'un pays à l'autre)

Les Etats-Unis constituent le premier marché mondial des génériques en volume. En 2011, 75% des prescriptions étaient délivrées avec des génériques aux Etats-Unis. Par ailleurs, en 2011, lorsqu'une offre générique était disponible, elle était délivrée dans 94% des cas. Deux boîtes dispensées sur trois sont des médicaments génériques. Il s'agit d'un marché très concurrentiel qui a pu se développer rapidement dès 1984 avec l'adoption du « Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984 » (ou « Hatch-Waxman Act ») qui définit les règles de concurrence entre médicaments génériques et princeps.

Cette loi permet aux laboratoires génériqueurs de déposer une demande d'autorisation auprès de la FDA sur la base d'un dossier allégé ne comportant que des études de bioéquivalence. Cette procédure spécifique d'enregistrement est appelée « AndA » (Abbreviated New Drug Application).

Cette loi autorise également les laboratoires génériqueurs à déposer leur demande d'enregistrement avant la date effective d'expiration du brevet du princeps. Enfin, elle précise les procédures de gestion des conflits entre génériqueurs et laboratoires princeps. Au final, ces règles sont assez proches de celles qui régissent la mise sur le marché des médicaments génériques en Europe.

Les Etats-Unis disposent donc d'une offre de médicaments génériques importante. Les pharmaciens sont autorisés à substituer depuis 1978 et disposent d'une incitation financière à la délivrance de génériques. A noter toutefois qu'aux USA, dans certains Etats, la substitution générique n'est possible que sur autorisation de la part du prescripteur. Ce dernier peut également refuser la substitution s'il estime qu'il existe des différences entre le générique et le médicament de marque dans l'intérêt du patient (analogie avec la mention NS en France). Par ailleurs, dans certains Etats, la substitution générique ne peut s'opérer qu'après consentement du patient.

Enfin, les médecins américains sont incités par les assureurs privés à prescrire en Dénomination Commune Internationale.

En matière de prix, ceux des génériques sont en moyenne 80% à 85% moins chers que ceux de leur médicament de référence.

Le marché européen des génériques varie en fonction des pays :

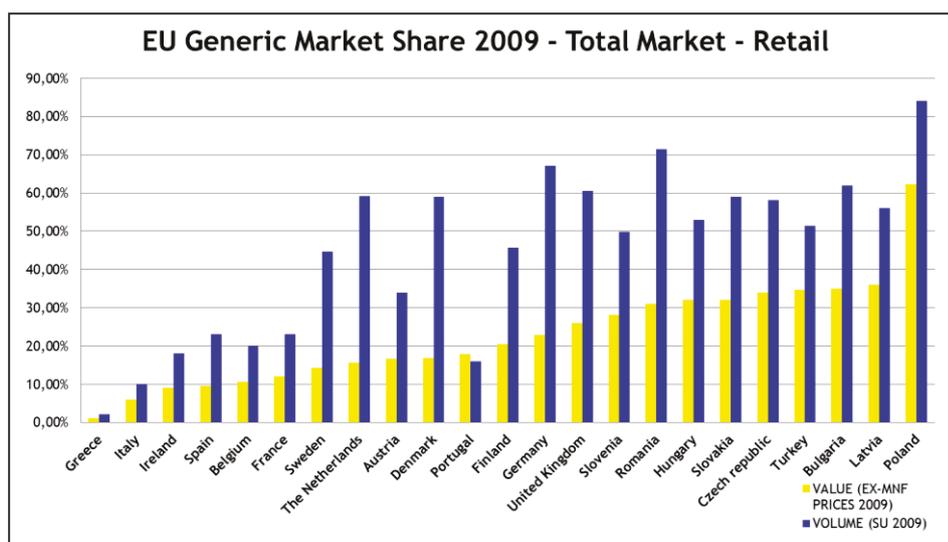
- Selon l'ancienneté du marché
- Selon la définition du générique (définition étroite comme en France ou large comme au Royaume Uni)
- Selon son mode d'incitation
- Selon son mode d'organisation

Les systèmes de santé des pays du Nord sont en tête des marchés de génériques et pratiquent des politiques incitatives par rapport aux génériques. Avec un contrôle budgétaire de la prescription en DCI (= prescription par molécule) et des sanctions en cas de dépassement de budget.

Les marchés des pays du Sud sont considérés comme des marchés « émergents ».

Entre ces deux modèles la France a une place originale qui est aujourd'hui regardée comme un des systèmes de développement du générique les mieux organisés, les plus régulés.

En Europe, les marchés anglais et allemands sont les plus matures avec plus de 60% de part de marché en volume pour les génériques (figure 14). L'Italie et même l'Espagne sont considérés comme moins performants du point de vue de la pénétration des génériques. La France qui dépasse les 40% de part de marché en volume (de molécules dont le brevet est arrivé à échéance) mais reste en dessous de la moyenne mondiale est considérée comme un marché qui n'a pas encore optimisé son potentiel de développement des génériques.



**Figure 14 : Part de marché des médicaments génériques en Europe en 2009 [24]**

Le marché des médicaments génériques au Royaume-Uni est le deuxième marché mondial du générique, après les Etats-Unis. Cette situation peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- Depuis 1997, les médecins sont incités à prescrire les médicaments les moins chers dans la mesure où ils disposent d'une enveloppe budgétaire incluant les prescriptions pharmaceutiques.
- Le taux de prescription en DCI est le plus élevé d'Europe. Il a atteint 82,7% des prescriptions. Les médecins anglais sont formés à l'utilisation de la DCI dès leurs études universitaires. Ils disposent par ailleurs d'un dictionnaire des spécialités (« British national formulary ») qui intègre notamment le coût des prescriptions de tous les médicaments disponibles.

- Les prix de vente des médicaments sont libres, ce qui stimule la concurrence sur les prix.
- Des tarifs de remboursement sont applicables aux médicaments génériques. Ils sont listés dans le « Drug Tariff » et estimés à partir des prix observés sur le marché.
- Les pharmaciens ne bénéficient pas du droit de substitution lorsqu'un médicament est prescrit en nom de marque. Lorsqu'un médicament est prescrit en DCI, ce qui est le cas 8 fois sur 10, il est incité financièrement à délivrer le médicament le moins cher : il perçoit en effet l'écart entre le tarif, de remboursement et le prix réel d'achat qu'il aura négocié avec son fournisseur.
- Un système de claw-back (ristourne sur remise) a également été mis en place permettant au pharmacien, lorsqu'il négocie avec l'exploitant un prix inférieur au Drug Tariff, de conserver le différentiel de prix. La Cnamts a évoqué la mise en place d'un dispositif similaire en France qui passerait par un déplafonnement des remises et ristournes accordées aux pharmaciens par les génériqueurs associé à un reversement partiel, à l'assurance maladie, de ces remises négociées. Néanmoins, on peut s'interroger sur l'équité d'un tel mécanisme qui bénéficierait exclusivement aux pharmaciens et à l'assurance maladie. Les assureurs complémentaires et les patients, qui participent également au financement du médicament ne bénéficieraient pas des économies générées.
- Depuis 2005, les médicaments de marque sont remboursés au même niveau que leurs génériques.
- Enfin, on peut observer que les prix des médicaments génériques anglais sont en moyenne 75% moins élevés que ceux de leurs princeps, sachant que les prix sont librement fixés par le marché.

**Le marché allemand** des génériques est, en valeur absolue, le troisième marché après les Etats-Unis. Plusieurs facteurs expliquent le développement des génériques en Allemagne :

- L'instauration par la réforme Blüm<sup>49</sup> en 1989 d'un système de prix de référence (« Festbetrag »). L'Allemagne est caractérisée par un système de liberté des prix associé à un plafonnement des remboursements sous la forme de tarifs.
  - ➔ On distingue trois niveaux de tarifs de référence : le premier s'applique aux médicaments contenant la même molécule dès lors qu'elle n'est plus protégée par un brevet. Le niveau 2 s'applique aux équivalents thérapeutiques dont les molécules sont chimiquement proches. Le niveau 3 s'applique aux médicaments dont l'action thérapeutique est jugée comparable, même si les molécules sont différentes. Les médicaments brevetés peuvent théoriquement ainsi se retrouver dans les groupes de niveaux 2 et 3. Ils ont été exonérés du système des « Festbetrag » à compter de 1996

puis y ont été réintégrés en 2004. Une même présentation ne peut appartenir qu'à un seul groupe.

- ➔ Pour déterminer les tarifs de référence, l'Association fédérale des caisses d'assurance maladie identifie une « présentation standard » qui correspond à la présentation la plus vendue. Les prix de cette présentation sont observés et un prix médian est calculé pour cette présentation. Il servira de base de calcul aux tarifs de référence des autres présentations du groupe, en fonction de la taille et du dosage. Une mise à jour régulière des tarifs de référence est réalisée.
- ➔ Les médecins ont l'obligation de prévenir leurs patients lorsqu'ils prescrivent un médicament dont le prix est supérieur au tarif de référence car dans ce cas, le différentiel reste à la charge du patient. Cette obligation constitue une incitation à la prescription des médicaments les moins chers.
- Plusieurs dispositifs incitatifs ont été mis en place pour favoriser la prescription de médicaments génériques par les médecins :
  - ➔ Les médecins ont été financièrement incités à prescrire le médicament le moins cher durant les années 90 par la mise en place de budgets limités de prescription au niveau régional et au niveau individuel (réforme Seehofer). En cas de dépassement du plafond fixé par un accord entre l'union des caisses d'assurance maladie et l'union régionale des médecins conventionnés, les médecins étaient susceptibles de devoir reverser une partie des honoraires perçus. Cette disposition a fait évoluer le comportement de prescription des médecins en faveur des médicaments génériques. Ce système a été abandonné en 2002.
  - ➔ Au début des années 2000, un système d'objectifs quantifiés de prescription a été substitué à celui des budgets plafond, les objectifs régionaux étant fixés en fonction des dépenses de l'année précédente et des besoins de santé exprimés par la population.
  - ➔ En 2006, le dispositif d'encadrement des coûts de la prescription a été renforcé par la mise en place d'un système de « bonus-malus ». Ce système prévoit la mise à disposition des médecins d'une table de référence qui précise les médicaments utilisables pour le traitement d'une pathologie donnée. Un coût moyen par groupe de médicament est également indiqué et le dépassement individuel de ce coût moyen est financièrement sanctionné. Parallèlement, un bonus est prévu si les dépenses engagées par les prescriptions du médecin restent inférieures à la moyenne.
- Depuis 2002, les pharmaciens disposent du droit de substitution. Ils doivent dispenser l'équivalent thérapeutique le moins cher à moins que le médecin ne l'interdise explicitement.

Depuis 2011, le patient peut également refuser la substitution mais doit dans ce cas financer le surcoût engendré.

- La rémunération des pharmaciens est peu dépendante du prix des médicaments.
- Lorsque le patient accepte un générique dont le prix est inférieur de 30% au tarif de référence du groupe d'équivalents thérapeutiques ou du prix retenu dans le cadre des appels d'offre, il est alors dispensé de toute franchise.
- En Allemagne, la réforme du système pharmaceutique allemand en 2010 a mis en place un contrôle des prix des nouveaux médicaments et la prise en compte des prix pratiqués dans d'autres pays pour déterminer les prix en Allemagne pour les nouveaux médicaments.

Ces facteurs de croissance du marché des médicaments génériques ont été mis en place dans un contexte concurrentiel fort ; caractérisé notamment par la liberté des prix des médicaments et la puissance des industriels du générique.

A noter que les Caisses d'assurance maladie allemandes ont la possibilité de lancer des **procédures d'appel d'offre** pour les médicaments génériques comme pour les médicaments de référence. Une étude ayant procédé à une revue de la littérature sur les politiques de prix des génériques en Europe constate néanmoins que les procédures d'appel d'offres mises en place par exemple en Allemagne et en Belgique permettent au système d'assurance maladie de faire des économies de court terme mais s'avèrent préjudiciables sur le long terme en matière d'investissement et de développement des génériques. La concentration de l'offre induite par les appels d'offre augmente les risques de rupture d'approvisionnement. Par ailleurs, l'expérimentation qui a été conduite en Belgique avec la mise en place d'un appel d'offres sur la simvastatine a montré que ce type de dispositif pouvait également se traduire par une augmentation des coûts. En effet, les prix de la simvastatine ont effectivement été tirés à la baisse. Néanmoins, les économies réalisées ont été plus que compensées par une augmentation des dépenses sur la classe des statines car les prescripteurs ont reporté leurs prescriptions sur des molécules plus coûteuses (atorvastatine et rosuvastatine). Au total, les dépenses de statines ont augmenté de 6,5%. [7]

## **Partie 2 : Des médicaments génériques controversés : les médicaments à marge thérapeutique étroite et les antibiotiques injectables**

Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (médicament à dose critique de l'Agence santé Canada 2006, Narrow therapeutic index drug de l'EMA 2009, Narrow therapeutic range drug de la FDA 2003) pour lesquels de faibles différences de dose ou de concentration entraînent un risque de différence d'efficacité clinique ou de sécurité, des modifications des critères de bioéquivalence sont parfois proposés.

Ainsi pour une liste positive de principes actifs (ciclosporine, digoxine, flécaïnide, lithium, phénytoïne, sirolimus et tacrolimus), l'Agence santé Canada (2006) propose des critères de bioéquivalence plus restrictifs avec un IC 90% pour le ratio des AUC devant être compris entre 90 et 112 % ; les bornes de l'IC pour la C<sub>max</sub> reste inchangées.

La FDA (2003) définit les médicaments à marge thérapeutique étroite comme étant ceux faisant l'objet d'un suivi des concentrations ou d'un paramètre pharmacodynamique et cite les principes actifs suivant : digoxine, lithium, théophylline et warfarine. En l'absence de liste positive de principes actifs à marge thérapeutique étroite, il est recommandé aux industriels de contacter la FDA au cas par cas. Toutefois en l'absence de recommandation spécifique pour des médicaments à marge thérapeutique étroite, les critères classiques de bioéquivalence s'appliquent.

Selon l'EMA (2010), il n'est pas possible de fixer des critères permettant de définir une molécule comme étant à index thérapeutique étroit et considère que la nécessité des normes plus sévères (IC 90 compris entre 90 et 111% pour l'AUC et/ou C<sub>max</sub>) doit être évaluée au cas par cas.[25]

### **1. Le cas des antiépileptiques**

#### **a. Rappel contexte de l'épilepsie**

L'épilepsie touche 400 à 500 000 personnes en France dont environ deux tiers sont équilibrés par le traitement alors que pour environ un tiers d'entre eux les crises persistent en dépit d'une bonne observance du traitement (épilepsie pharmaco résistante). De nombreux facteurs favorisants peuvent provoquer une crise (stress, prise d'alcool, manque de sommeil, non observance du traitement). La survenue d'une seule crise chez des patients contrôlés peut avoir des conséquences déstabilisantes dans la vie du patient. Enfin, l'une des particularités de l'épilepsie est la survenue d'une crise de façon aléatoire, ce qui peut constituer une crainte permanente pour

certain patients (anxiété anticipatoire). L'anxiété anticipatoire est donc un facteur à prendre en compte dans l'éventuel déclenchement d'une crise. [26]

### **b. Les études concernant les médicaments génériques antiépileptiques versus princeps**

Dans le cas des antiépileptiques, la substitution princeps-générique a suscité des positions très hétérogènes. Ainsi seuls quelques rapports anecdotiques mais anciens ont été publiés sur l'augmentation des crises des suites d'une substitution automatique des antiépileptiques princeps par des génériques[12]. Ces données de la littérature sur les problèmes cliniques rencontrés lors de la substitution princeps générique concernent essentiellement la carbamazépine et phénytoïne qui sont par ailleurs des médicaments présentant des caractéristiques biopharmaceutiques et pharmacocinétiques particuliers (pharmacocinétiques non linéaire, inducteur enzymatique).

Ces rapports ont servi aux critiques sévères contre cette pratique de substitution, émanant de certaines associations de patients et de cliniciens [27]. Ainsi en 2008, l'American Epilepsy Fondation a demandé à la FDA l'interdiction de la substitution obligatoire des antiépileptiques princeps par le générique le moins coûteux [28-30]. La FDA a refusé de procéder à cette interdiction car il n'existait pas de données pour justifier cette position de défiance. Il existe même une publication portant sur 2070 études de bioéquivalence entre générique et princeps soumis à la FDA sur la période 1996-2007 montrant que la variabilité moyenne pour les concentrations plasmatiques au pic ( $C_{max}$  +/- 4,35%, pour l'AUC +/- 3,56%) était compatible avec la norme d'acceptabilité de 80-125% et que dans 98% des cas, la différence était même < +/- 10%. [31] Pour rappel en France les normes d'acceptabilité de bioéquivalence pour les dossiers de génériques de ces principes actifs à marge thérapeutique étroite, sont de +/- 10%, ce qui limite donc le risque de non bioéquivalence.

Cependant, malgré le manque d'argument scientifiquement valide, sous la pression des lobbies, certains États américains (Hawaii, Tennessee) ont rétabli le consentement du prescripteur et du patient avant substitution. En Europe, les mêmes controverses (et sans preuve formelle d'un manque d'efficacité) ont conduit certains pays comme la Suède à interdire cette substitution. Ces positions se placent dans un contexte de méfiance accrue vis à vis des génériques, notamment ceux concernant des médicaments dits « à marge thérapeutique étroite », malgré l'absence de démonstration rationnelle d'infériorité des génériques.

Des études récentes concernant les concentrations d'anti-épileptiques après administration de génériques et de princeps sont contradictoires. Il a été ainsi rapporté que pour la lamotrigine la substitution par un générique n'entraînait pas de changement de concentration plasmatique ni une plus grande variabilité de ces concentrations[32]. En revanche une autre étude[33] faite auprès de 70 cliniciens américains a rapporté 50 cas cliniques de patients épileptiques équilibrés qui ont eu un épisode de crise ou une augmentation de fréquence de crises après substitution par un générique sans autre facteur de risque. Les antiépileptiques concernés ont été la phénytoïne (15 cas), l'acide valproïque (14 cas), la carbamazépine (7cas), la gabapentine (8cas), et le zonisamide (8cas). Chez 26 patients pour lesquels les concentrations plasmatiques étaient déterminées avant et après l'épisode de crise après substitution par un générique, 21 avaient des concentrations inférieures lors de l'épisode de crise. Il paraît donc difficile d'établir une relation de cause à effet à partir des données disponibles.

D'autre part extrapoler les problèmes potentiels à la totalité de la classe des antiépileptiques paraît exagéré. En effet, les antiépileptiques de dernière génération (gabapentine, lamotrigine, lévétiracetam, oxcarbazépine, prégabaline, topiramate, vigabatrine et zonisamide) ont des caractéristiques biopharmaceutiques et pharmacocinétiques plus favorables que les anciennes molécules à marge thérapeutique étroite (phénytoïne, carbamazépine et acide valproïque) et des effets secondaires en règle générale moins fréquents et moins sévères. Par conséquent leur substitution devrait poser moins de problèmes.[25]

Une méta-analyse de 2010 [34] a étudié les différentes études cliniques menées sur les génériques d'antiépileptiques et globalement, cette méta-analyse montre que les études disponibles sont souvent de qualité médiocre, souffrent de biais méthodologiques importants et ne permettent pas de conclusions valides qu'elles soient en faveur ou défaveur des génériques. En revanche, les études de bonne qualité ne montrent pas de différence significative en terme de contrôle des crises entre générique et princeps et donc ne remettent pas en cause la prescription initiale ou la substitution par un générique. Cependant, il est noté l'importance de l'effet *nocebo* de la substitution : effet d'autant plus important que l'accompagnement de la substitution aura été négligé.

Lors de la substitution, il est possible de mesurer les taux plasmatiques pour vérifier que l'on se trouve bien dans la zone thérapeutique, ce d'autant que la surveillance biologique des traitements antiépileptiques est de pratique courante. En effet, cette pratique de contrôle biologique / plasmatique n'est pas propre au générique mais est recommandée en général pour les médicaments à marge thérapeutique étroite pour tenir compte des variations intra-individuelles de

pharmacocinétique, notamment en initiation de traitement. L'ensemble de ces données conforte les conclusions de la commission nationale de pharmacovigilance de l'ANSM, lors de sa séance du 29 janvier 2008 et suite à une enquête approfondie : « La responsabilité des médicaments génériques ne peut être affirmée dans la survenue de crises épileptiques observées chez les patients à l'occasion de la substitution d'un médicament antiépileptique. Les données disponibles ne permettent pas d'apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la maladie épileptique. De plus les données de l'enquête ne permettent pas d'affirmer que les cas rapportés soient liés à un défaut de bioéquivalence des génériques par rapport aux princeps »... « En conclusion, l'efficacité et la sécurité des médicaments génériques n'est pas remise en cause. Pour autant, l'Agence souligne l'importance primordiale du dialogue entre le prescripteur et le patient sur la possibilité d'une substitution, compte tenu de la nature même de la maladie épileptique. »[26]

Malgré ces absences de preuve de différence princeps-génériques, il faut rappeler que l'épilepsie est une pathologie connue pour être l'objet de fluctuations spontanées des manifestations et une détérioration du contrôle des crises lors d'un changement de produit pourrait être simplement dû au hasard ou à des facteurs sans lien direct avec le médicament prescrit. En effet, la principale cause de crises lors du passage à un générique est sans doute la crainte du patient vis-à-vis d'un médicament qui lui a été imposé alors qu'il était bien équilibré. Ceci souligne la nécessité de ne pas imposer une substitution d'un médicament à marge thérapeutique étroite à un patient épileptique, que ce soit de la part du médecin ou du pharmacien. On peut donc se poser la question de l'intérêt de la substitution chez des patients qui n'ont pas de crises ou chez qui une rémission complète a été obtenue.

## **2. Le cas des médicaments immunosuppresseurs**

Ces médicaments sont l'archétype des traitements à marges thérapeutiques étroites qui nécessitent, compte tenu aussi de la très forte variabilité interindividuelle (métabolisme, interaction médicament / médicament ou médicament / alimentation), des adaptations posologiques basées sur les dosages plasmatiques (monitoring thérapeutique). De plus, ces produits doivent être pris au long cours et/ou indéfiniment (prévention du rejet chronique) avec pour objectifs d'éviter les sur- ou sous- dosages et leurs conséquences délétères (épisode de rejet aigu ou rejet chronique, effets indésirables liés à l'immunosuppression). De ce fait, une observance parfaite du patient à son traitement est essentielle, ainsi qu'une garantie de l'équivalence de l'efficacité thérapeutique des

formulations princeps et génériques en cas de substitution. Le nombre de médicaments immunosuppresseurs est limité et pour certains leurs génériques sont relativement récents. Ne seront pas traités les corticostéroïdes (essentiellement utiles dans la phase immédiate post- greffe) car ils sont utilisés par voie injectable et donc la question de la bioéquivalence n'a pas de pertinence. [12]. Nous étudierons ici les cas portant sur les 3 molécules suivantes, la ciclosporine, le tacrolimus et le mycophénolate. Le seul commercialisé en France étant le mycophénolate mophétil générique du Cellcept®.

#### **a. La ciclosporine**

Ce médicament est l'un des plus anciens utilisé dans l'immunosuppression mais qui est de moins en moins utilisé au profit de produits plus récents comme le tacrolimus. Avant de regarder plus en détail l'analyse des études qui ont été menées sur la ciclosporine et ses différents génériques, il faut rappeler que plusieurs facteurs influencent la pharmacocinétique de la ciclosporine chez les patients transplantés, comme l'âge, le stade de la maladie, l'origine ethnique, le sexe, le régime alimentaire, la variation intra et inter- individuelle et les processus de transports entériques. L'absorption et le métabolisme de la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, les corticostéroïdes et autres médicaments utilisés dans la transplantation dépendent de transports entériques et de métabolismes enzymatiques. Le polymorphisme de ces enzymes aident à expliquer les variabilités intra- et interindividuelles des concentrations sanguines. De plus de nombreux aliments et médicaments vont augmenter ou diminuer la capacité des enzymes et des protéines de transport à exercer leurs fonctions [35]. Plusieurs formulations de générique de ciclosporine A ont été considérés comme bioéquivalents au princeps le Neoral®. Comme requit par les recommandations, les tests ont été réalisés sur des volontaires sains à dose unique, puis étendus à la population concernée comme les receveurs de greffes qui sont par rapport aux volontaires sains des sujets le plus souvent plus âgés et poly- médicamentés. Certains auteurs considèrent donc que la bioéquivalence menée chez le sujet sain, ne prouve pas l'efficacité clinique entre générique et princeps. [36] Il n'existe cependant que peu d'études qui ont en situation de vie réelle comparé l'efficacité princeps vs générique.

Ainsi on retrouve une étude de 2010 [37] qui a visé à évaluer l'interchangeabilité, la sécurité et la tolérabilité de l'Equoral® un générique ciclosporine autorisé en Europe avec le Neoral® chez des adultes transplantés rénaux stables. Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles chez des patients stables transplantés rénaux, comparant 6 mois de traitement avec l'Equoral® avec la même période de traitement princeps. Le critère principal

d'efficacité utilisé a été la dose totale quotidienne à la fin de l'étude qui a été utilisé sur un total de 99 patients. Les 99 patients ont permis l'analyse globale de tolérance et 78 patients ont été évalués pour le critère d'efficacité. L'Equoral® a été jugé équivalent au Neoral® quand à la dose quotidienne en fin d'étude. Cela a été confirmé par des taux sériques de ciclosporine comparables à la fin de l'étude dans les deux populations. De plus il n'y a pas eu de rejets de greffe dans aucun des deux groupes (mais un décès a été constaté dans le groupe Neoral®). Il a donc été conclu que le Neoral® et l'Equoral® sont interchangeable chez les transplantés rénaux stable avec une sécurité et un profil de tolérance similaire.

Une autre étude rétrospective de 2005 [38] portant sur les bénéficiaires *de novo* d'une greffe rénale ont reçu du Gengraf® (générique de la ciclosporine A) (n = 88) ou princeps (n = 100). Le risque d'épisode de rejet aigu chez les patients traités par le générique est apparu supérieur au risque observé pour les patients traités par le princeps (39 % vs 25 %, p = 0,04). Sur les critères de risques de rejet secondaire (13 % vs 4 % ; p = 0,03), ou nécessité d'un traitement contre le rejet aigu (essentiellement des préparations d'anticorps) (19 % vs 8 %, p = 0,02), les différences deviennent statistiquement significatives. Au plan cinétique, les patients traités avec le générique présentaient une plus grande variabilité intra-patients (p < 0,05) pour les concentrations minimales de ciclosporine. L'incidence du rejet aigu post-transplantation à six mois était significativement plus élevée chez les patients ayant reçu le générique par rapport au princeps. Cependant, malgré ces résultats apparemment indiscutables au plan statistique, les auteurs concluaient que ces différences devaient être confirmées par des études en aveugle et randomisées.

## **b. Le tacrolimus**

La contribution du tacrolimus à une immunosuppression efficace en transplantation d'organe solide (foie, rein) est bien établie. Le tacrolimus est un médicament immunosuppresseur puissant avec une marge thérapeutique étroite, et plusieurs études ont démontré que la surveillance thérapeutique du médicament fournit des informations sur la valeur prédictive de la gestion des risques de rejets liés à la concentration et la toxicité. [39]

Le premier médicament générique de tacrolimus a été introduit sur le marché américain à la fin 2009. Ainsi les données d'utilisation sur ce générique sont limitées. Cependant quelques études ont été menées. Il a ainsi été publié une étude (2011) rétrospective, multicentrique et non randomisé analysant la substitution du princeps Prograf® par son générique du laboratoire Sandoz chez des receveurs de greffe du foie depuis au moins 6 mois et du rein depuis au moins 3 mois. Tous sont

passés du princeps au générique. Les patients devaient aussi être stabilisés sous Prograf®. 102 substitutions ont été analysées et il a été observé qu'un ajustement posologique a été nécessaire chez 29 % des patients avec, pour 50 % d'entre eux, la nécessité d'augmenter la dose quotidienne, tandis que pour le reste de la cohorte c'est une réduction à demi-dose qui a dû être apportée. Les concentrations résiduelles de tacrolimus et les indices de la fonction hépatique et rénale ont été enregistrés avant et après substitution chez 48 transplantés hépatiques et 55 transplantés rénaux. Chez les patients transplantés hépatiques, la concentration moyenne du tacrolimus rapportée à la dose administrée ( $\pm$  écart type) était  $184,1 \pm 123,2$  ng / ml pour le produit de référence et  $154,7 \pm 87,8$  ng / ml pour le produit générique. Les moyennes chez les patients transplantés rénaux étaient  $125,3 \pm 92,7$  et  $110,4 \pm 79,2$  ng / ml pour le princeps et le générique, respectivement. La variabilité interindividuelle semblait supérieure avec le princeps comparé au générique. Aucun changement n'a été observé dans les indices biochimiques hépatiques ou rénaux et aucun cas de rejet aigu n'est survenu à la suite de la substitution. Ces résultats suggèrent que chez les patients transplantés la substitution du princeps par le générique Sandoz peut être faite en toute sécurité à condition que les concentrations plasmatiques minimales recommandées soient surveillées de près à l'initiation de la substitution. Une autre étude confirme ces résultats observés notamment une étude parue aussi en 2011.[40]

Une autre étude doit être signalée car rapportant des résultats totalement contraires. Cette étude a comparé de façon prospective le tacrolimus princeps et un générique dans une population de transplantés rénaux (primo-prescription). Elle a mis en évidence un quasi-doublement des épisodes de rejet aigu chez les 222 patients randomisés recevant le générique. De plus, les patients du groupe générique avaient des niveaux plasmatiques significativement abaissés par rapport à ceux du groupe princeps, cette variable étant la plus étroitement associée au rejet aigu. Il faut cependant préciser que le médicament générique testé n'avait pas été autorisé aux USA par la FDA. Ce générique, comme d'autres commercialisés au Mexique mais non autorisés aux USA, a de plus présenté des propriétés physico-chimiques différentes du produit de référence. Ces études, qui comparent les princeps avec des médicaments qui ne peuvent pas être qualifiés *stricto sensu* de "générique", car n'ayant pas été évalués selon les critères scientifiques et réglementaires européens ou américains, ne peuvent pas être retenues dans cette revue bibliographique des études comparant les profils d'efficacité pour les génériques et leur princeps.

En revanche une petite étude de 4 patients en pédiatrie qui par inadvertance sont passés du Prograf® au médicament générique a montré une baisse significative des concentrations plasmatiques de tacrolimus chez un patient et un rejet aigu chez un autre sans modification des taux sériques.[41]

### c. Le mycophénolate mophétil

C'est le premier immunosuppresseur générique à avoir été mis sur le marché en France en 2010. A ce jour au moins 17 génériques de cette molécule ont été référencés.[42] Il a été introduit sur le marché des Etats-Unis il y a plusieurs années mais l'absence d'une plage thérapeutique définie (comme il existe pour la ciclosporine et le tacrolimus) a limité les comparaisons entre le princeps et ces génériques.[43]

Dans une petite série de patients ayant une fonction rénale stable après une transplantation rénale, 13 patients ont bénéficié d'études pharmacocinétiques après avoir changé du princeps à un des génériques. Les mesures de concentration plasmatique du métabolite actif (acide mycophénolique) à l'exception des concentrations à  $t=2h$  étaient comparables entre le générique et le princeps. En outre la créatinémie est restée inchangée 12 mois après la substitution ce qui indique une efficacité similaire entre générique et princeps. [44]

Concernant les immunosuppresseurs et génériques les sociétés et organisations professionnelles ont émis leurs propres recommandations concernant l'utilisation des immunosuppresseurs génériques dans leurs domaines respectifs. L'American Society of Transplantation a recommandé d'autres études cliniques d'immunosuppresseurs génériques dans les populations à risque, les Afro-Américains et les patients pédiatriques, ainsi que des programmes d'éducation visant à encourager les patients à informer leur prescripteur de la substitution d'un médicament princeps par un médicament générique.[35]. Des recommandations similaires ont été formulées par l'International Society of Heart and Lung Transplantation[45]. L'American Society of Nephrology n'a pas de position sur le sujet, mais la National Kidney Foundation a déjà approuvé l'utilisation des génériques des médicaments immunosuppresseurs, essentiellement sur la base des avantages pharmaco- économiques potentiels de ces agents, tout en appelant à des essais sur des populations cibles (sujets transplantés)[46]. Enfin la société Française de transplantation ne s'oppose pas à l'utilisation des génériques en général mais s'interroge sur la politique mise en place et à venir concernant les médicaments immunosuppresseurs dans la population de transplantés. Dans ce groupe spécifique de patients où l'équilibre thérapeutique est difficile à obtenir, la plus grande prudence doit être de mise[42].

### **3. Le cas des antibiotiques injectables**

#### **a. Rappel pour une spécialité générique administrée par voie injectable**

Pour rappel selon le Code de la Santé Publique, aucune étude de bioéquivalence n'est requise pour une spécialité injectable administrée par voie IV sous forme d'une solution aqueuse lorsque la substance active est identique à celle de la spécialité de référence. Pour les médicaments injectables, les garanties de la similarité du médicament générique au médicament de référence sont apportées par des études comparatives des compositions, des caractéristiques physico-chimiques et pharmacotechniques avec la spécialité de référence. En effet, après administration, contrairement aux formes orales solides (comprimé, gélule), les médicaments injectables ne peuvent pas subir de dégradation avant d'atteindre leur cible et n'ont pas à libérer la substance active à partir de la forme pharmaceutique. Deux médicaments, équivalents en termes de composition et de caractéristiques physico-chimiques, offriront par conséquent une mise à disposition équivalente de la substance active dans l'organisme.

#### **b. Le marché des médicaments génériques injectable en France**

En juin 2011, l'ANSM a publié un rapport portant sur l'évolution de la consommation d'antibiotiques en France depuis 10 ans. Selon ce rapport il apparaît qu'à l'hôpital, 39% des antibiotiques utilisés sont des médicaments injectables, parmi lesquels 76,6% sont des génériques. Environ 230 présentations d'antibiotiques injectables étaient commercialisées en France en 2010, correspondant à 50 substances actives différentes. Les antibiotiques injectables les plus consommés à l'hôpital sont les médicaments à base d'amoxicilline seule (15,3%), d'amoxicilline et acide clavulanique (14,8%), de ceftriaxone (14,0%), de céfazoline (6,8%) et de ciprofloxacine (5,6%). Ces cinq substances ont des génériques commercialisés en France.

En ville, l'utilisation des formes injectables est faible, ne représentant que 6,5% des antibiotiques consommés. Environ 100 présentations étaient commercialisées en 2010, correspondant à 20 substances actives différentes.

Les antibiotiques injectables les plus consommés en ville sont les médicaments à base de ceftriaxone (52,9%), d'amoxicilline et acide clavulanique (11,5%), de gentamicine (7,9%), d'oxacilline (7,4%) et de nétilmicine (7,2%). Il n'existe pas de générique de la nétilmicine autorisé en France. [47]

### c. Les études et questions autour des médicaments génériques des antibiotiques injectables

De nombreux antibiotiques ne sont utilisables que par voie injectable (IM ou IV), ce qui ne pose aucun problème de bioéquivalence, notamment en IV, qui est par définition la voie conduisant à une biodisponibilité maximale de 100 % de la dose administrée. On pouvait donc penser que la bioéquivalence des formes injectables IV était par principe acquise. En effet les recommandations internationales ne requièrent pas d'études de bioéquivalence pour les médicaments administrés par voie IV et que seul un dossier pharmaceutique de qualité est jugé nécessaire pour l'enregistrement. Cependant, une publication française très récente a suscité des interrogations sur la pertinence de ce principe. [48]

Les critiques exposées dans cet article sont essentiellement fondées sur des études réalisées par une équipe colombienne qui, a fourni plusieurs résultats très contradictoires et provocateurs car remettant en cause le paradigme unanimement admis : bioéquivalence démontrée (voie orale) ou non nécessaire mais assurée par la voie d'administration (voie IV) = même efficacité clinique.

Ainsi, dans un travail publié en 2009, les auteurs colombiens [49] décrivent une méthode microbiologique pour déterminer la teneur en principe actif et l'équivalence d'activité antibiotique entre les princeps et leur génériques. La méthode de dosage microbiologique était basée sur la détermination de la variation concentration-dépendante de l'effet inhibiteur de l'antibiotique sur les bactéries de référence (*B. subtilis*, *S. aureus* et *S. epidermidis*) dans une gélose ensemencée, conduisant à une relation linéaire concentration-réponse avec deux paramètres: ordonnée à l'origine (concentration) et pente (puissance). Selon cette méthodologie, les auteurs ont comparé les paramètres de 22 produits génériques : amikacine (4), gentamicine (15), et vancomycine (3) contre leur produit princeps. Les médicaments n'ont été analysés qu'à l'aide de cette mesure de l'activité *in vitro*, aucun essai chez l'animal ou chez l'Homme n'a été réalisé. Il s'agit donc d'une méthode de détermination de teneur entre princeps et générique basée sur une mesure de l'activité pharmacologique (antibactérienne). Par ailleurs, aucune méthode analytique type CLHP pour la recherche d'impuretés ou de produits de dégradation n'a été utilisée.

A l'exception d'un générique de vancomycine, qui présentait une teneur de 25 % supérieure par rapport au princeps, l'équivalence pharmaceutique a été démontrée pour 21 des 22 génériques. L'estimation d'activité était de 99,8 à 100,5 % pour les génériques d'amikacine, 99,7 à 100,2 % pour les génériques de gentamycine et de 98,5 à 99,9 % pour ceux de vancomycine. On note ainsi que, par cette méthode, les trois génériques de vancomycine testés présentaient une activité non inférieure à celle du princeps. Les auteurs affirmaient que leur méthode permettait de tester l'équivalence pharmaceutique entre génériques et princeps. Il convient cependant de noter que la

variabilité intrinsèque de cette méthode est largement supérieure (de l'ordre de  $\pm 10\%$ ) à celle obtenue par des techniques séparatives chromatographiques.

Dans un autre article [50], largement discuté par Gauzit et Lakdhari [48], cette même équipe colombienne met en cause l'équivalence clinique de trois formulations génériques de vancomycine\* par rapport au princeps dont un lot est fabriqué au Mexique et les autres aux USA. Pour les génériques comparés on relève trois produits, dont deux lots fabriqués aux USA et un en France ; un produit fabriqué aux USA ; un produit fabriqué en Argentine. Les mêmes méthodologies ont été appliquées : mesure de la teneur par méthode microbiologique, effet antibactérien *in vitro* (*potency*), activité *in vivo* sur le modèle de souris neutropéniques. De plus, une étude pharmacocinétique à dose unique a été réalisée sur les souris.

Sauf pour un produit présentant une teneur légèrement supérieure, les trois génériques de vancomycine étaient indiscernables du princeps, tant pour les résultats de teneur, que d'efficacité *in vitro* (CMI et CMB) et de pharmacocinétique sérique. Malgré ces fortes similitudes conduisant à les considérer comme équivalents, tous les produits génériques sont donnés comme inférieurs au princeps sur la base des Emax (IC 95 %) : 2,04 (1,89 à 2,19), 2,59 (2,21 à 2,98) et 3,48 (2,92 à 4,04) respectivement par rapport à 5,65 (de 5,52 à 5,78) lg10 UFC / g pour le princeps ( $p < 0,0001$ ). Les auteurs expliquent ce résultat très surprenant par l'analyse de régression non linéaire qui suggère que les versions génériques de la vancomycine contiennent des « principes inhibiteurs et stimulateurs » qui provoqueraient des actions antagoniste-agonistes expliquant les différences d'activité observées *in vivo*. Aucune étude de ces substances inhibitrices n'est fournie, les génériques n'ayant pas été analysés par les méthodes chromatographiques recommandées par les pharmacopées. Sur la base de ces données pharmacologiques animales, les auteurs proclament que la position de l'OMS et de l'ensemble des agences nationales d'autorisations (FDA, EMA, etc...), selon laquelle pour des médicaments administrés par voie intraveineuse, l'équivalence pharmaceutique implique l'équivalence thérapeutique serait erronée, du moins dans le cas de la vancomycine.

*\*(Pour rappel la vancomycine reste le premier choix pour le traitement de la plupart des SAMR chez l'homme. La vancomycine est un produit de fermentation d'*Amycolaptosis orientalis*, un actinomycète. En tant que tel, la production industrielle du principe actif implique des processus complexe. A savoir le laboratoire du princeps Eli Lilly à arrêter de commercialiser le princeps fin 2004 il n'existe actuellement sur le marché que des médicaments génériques)*

Pour cette étude référencée dans l'analyse de Gauzit et Lakdhari, des critiques méthodologiques peuvent être faites, notamment sur l'utilisation de plusieurs lots différents, tant pour les princeps que pour les génériques, sans notion de date de fabrication, donc sans possibilité de connaître la dégradation éventuelle par rapport à la péremption. L'étude a été conduite sur une période totale de sept ans, impliquant des lots divers et des différences temporelles entre les manipulations déterminant la teneur et l'activité antibactérienne *in vitro* et les essais *in vivo* et donc avec des lots différents. De plus le princeps Lilly avait une date de péremption fin 2005 et les auteurs indiquent que les solutions ont été congelées pour être utilisées durant toute l'étude, soit une conservation d'au moins quatre ans. De ce fait et en l'absence de recherche d'une éventuelle dégradation des produits testés par des méthodes séparatives, il n'est pas possible d'exclure des biais expérimentaux majeurs pouvant expliquer ces surprenantes affirmations et invalider la totalité des conclusions cliniques et pharmacologiques formulées par les auteurs.

A ce jour, aucune autre équipe n'a confirmé ces résultats. En revanche, une équipe de la FDA, a publié une étude réalisée dans deux laboratoires indépendants sur la qualité pharmaceutique et l'activité *in vivo*, sur modèle animal, de l'ensemble des génériques de vancomycine autorisés aux USA (83). Ces deux équipes ont utilisé des méthodes séparatives différentes mais validées (UPLC et CLHP respectivement) pour analyser les substances connexes présentes dans la vancomycine (selon la Pharmacopée britannique - BP). Des résultats similaires ont été obtenus par les deux laboratoires ; les produits testés contenaient de 90 à 95 % de vancomycine B (composant actif) par la méthode CHLP de la BP et de 89 à 94 % par UPLC.

Une étude de confirmation a été réalisée sur les mêmes génériques américains utilisant une autre méthode originale par CLHP avec détection par barrette de diodes et spectrométrie de masse, dûment validée. Comme dans l'étude précédente, l'ensemble des génériques était conforme aux normes de la pharmacopée US en teneur, profil d'impureté et activité antibactérienne. [51]

Enfin une dernière étude [52] parut en décembre 2012, a visé à comparer six produits génériques de vancomycine pour le traitement expérimental d'endocardite *Staphylococcus aureus* méthicillino résistant (SAMR) chez le lapin. Lors de cette étude l'activité bactéricide de six produits génériques de vancomycine actuellement utilisés en France (Mylan et Sandoz), l'Espagne (Hospira), Suisse (Teva), et aux Etats-Unis (Akorn-Strides et produits pharmaceutiques américains (APP)) dans une endocardite de la valve aortique chez le lapin. L'endocardite a été induite par  $8 \times 10^7$  UFC de SAMR souche ayant une CMI de 1,5 µg/ml pour la vancomycine. *In vitro*, il n'y avait pas de différence significative dans les études des courbes du nombre de bactéries tuées en fonction du temps avec les 6 produits génériques de vancomycine. Dix lapins de chaque

groupe ont été traités par voie intraveineuse (IV) par 60 mg de vancomycine par kg de poids corporel deux fois par jour pendant 4 jours. Tous les produits génériques de vancomycine étaient supérieurs aux témoins (non traités) en terme d'organisme résiduels dans les végétations ( $p < 0,02$  pour chaque comparaison) et dans la rate ( $p < 0,005$  pour chaque comparaison). La comparaison par paires de médicaments génériques de vancomycine n'a montré aucune différence significative. En conclusion dans cette étude dans le modèle utilisé aucune différence significative n'a été trouvée dans les activités bactéricides des six produits génériques utilisés en Europe et en Amérique.

Compte tenu des doutes soulevés par la littérature sur la similarité entre génériques et substance de référence pour les antibiotiques par voie injectable pour lesquels il n'est pas demandé d'étude de bioéquivalence, et notamment pour vancomycine, il a été effectué une interrogation de la base nationale de pharmacovigilance. Cette interrogation a été réalisée pour la vancomycine et l'autre substance de la famille des glycopeptides, la teicoplanine issue également de fermentation et caractérisée par une complexité de sa composition avec l'existence de plusieurs sous-composants. Cette recherche a permis d'identifier les cas déclarés aux centres régionaux de pharmacovigilance dans lesquels la vancomycine ou la teicoplanine étaient considérées comme des médicaments « suspects » ou suspectés d'interaction (selon la méthode d'imputabilité OMS) ; elle a fait appel à la requête standardisée (SMQ) du dictionnaire MedDRA « Manque d'efficacité/effet ».

Au 3 octobre 2011, 2 cas de « taux médicamenteux diminué » ou de « réponse thérapeutique diminuée » ont été retrouvés pour chacune des substances. Les 2 notifications relatives à la vancomycine rapportent une suspicion d'interaction physicochimique avec d'autres médicaments administrés dans la même tubulure. Quant aux 2 cas concernant la teicoplanine, ils ne concernent pas un manque d'efficacité de la teicoplanine mais une réponse thérapeutique diminuée pour des médicaments associés.

En complétant cette interrogation de la base nationale avec une requête s'appuyant sur des termes plus larges en relation avec l'efficacité, aucun cas supplémentaire d'inefficacité potentielle d'un générique de vancomycine n'a été retrouvé. Il est à noter qu'aucun générique de téicoplanine n'est commercialisé en France.

Enfin, une interrogation de la base européenne de pharmacovigilance « Eudravigilance » a également été réalisée pour ces deux principes actifs vancomycine et teicoplanine. Comme pour la base nationale, elle a fait appel à la requête standardisée (SMQ) du dictionnaire MedDRA « Manque d'efficacité/effet ». Aucun cas d'inefficacité n'a été identifié pour un générique de teicoplanine. Quant à la vancomycine, 11 cas d'inefficacité ont été retrouvés. Cependant le niveau d'information disponible sur ces cas ne permet pas de conclure à un lien entre générique et

efficacité insuffisante. Par conséquent, les données de pharmacovigilance ne sont pas de nature à renforcer les doutes soulevés par la littérature sur une différence d'efficacité entre générique et produit de référence.

Ces requêtes ont été réalisées pour l'exhaustivité de la démarche d'exploration d'un signal issu de la littérature, cependant il est admis que les bases nationale et européenne de pharmacovigilance n'apparaissent pas être l'outil adapté à la détection d'une efficacité réduite ou absente des génériques d'antibiotiques, liée à des problèmes de qualité pharmaceutique. L'absence de signal de pharmacovigilance issu des bases de données de pharmacovigilance avec un antibiotique princeps ou générique ne signifie pas absence de problème d'efficacité.

En effet, les inefficacités, quelles qu'en soient les origines (résistance bactérienne, qualité d'un générique) sont habituellement peu ou pas déclarées par les professionnels de santé. Les résultats obtenus ne sont donc ni exhaustifs ni comparatifs. D'autre part, il existe des difficultés liées à la constitution de la requête. La difficulté réside dans l'identification exhaustive de tous les termes préférentiels à choisir parmi l'ensemble du dictionnaire MedDRA (plus de 60 000 termes au plus bas niveau). Enfin, le fait que certains antibiotiques disposent de plusieurs formes pharmaceutiques (injectable, orale, ophtalmique, locale...) augmente également le risque de ne pas sélectionner ou d'inclure à tort des cas qui correspondraient à des erreurs de codage. [47]

Excepté les études colombiennes aucune étude n'a montré d'activité plus faible pour les génériques des antibiotiques injectables. Ce qui se veut rassurant au vu des questions qui ont pu être soulevées cependant dans un point d'informations de janvier 2012 l'ANSM a émis des actions complémentaires à envisager pour ces génériques. Les antibiotiques obtenus par procédé de fermentation à partir d'un microorganisme (*Acide fusidique*, *Benzylpénicilline*, *Colistine*, *Daptomycine*, *Erythromycine*, *Fosfomycine*, *Gentamicine*, *Lincomycine*, *Spectinomycine*, *Spiramycine*, *Streptomycine*, *Teicoplanine*, *Tobramycine*, *Vancomycine*) présentent, de façon générale, des compositions moins bien définies que les produits obtenus par synthèse chimique. Parmi ces antibiotiques, certains peuvent se présenter sous forme de mélanges de composants présentant des spécifications pouvant être larges et/ou peuvent se caractériser par un profil d'impuretés assez important.

Pour les antibiotiques issus de fermentation et présentant un mélange de sous composants, compte tenu des larges spécifications des sous composants, et de l'exonération de l'étude de bioéquivalence pour les produits injectables (réglementation européenne sur les génériques), la similarité entre les génériques et le princeps ne peut être toujours établie au vu d'un dossier générique standard uniquement. Des exigences complémentaires pourraient être requises.

En parallèle des actions en cours visant à conclure sur la nécessité d'exigence complémentaire de similarité entre le générique et le princeps par voie injectable, pour certains antibiotiques, l'Agence envisage de mettre en place un programme d'inspection et de prélèvement pour 2012 dont les modalités sont en cours d'élaboration (pas encore effectué à ce jour). [47]

#### **4. Le cas du fentanyl**

Concernant les patches de fentanyl aucune étude n'a été menée sur la substitution des patches de Durogésic®. La seule information disponible est une lettre adressée aux professionnels de santé. Les dispositifs transdermiques de fentanyl sont des dispositifs cutanés, délivrant du fentanyl sur une période de 72 heures. Ils sont indiqués dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes.

A l'issue du processus d'évaluation, l'ANSM a reconnu le statut de générique pour les dispositifs transdermiques de fentanyl et la possibilité de substitution.

Cependant, s'agissant d'un antalgique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite et compte-tenu des variations interindividuelles possibles, chez certains patients (patients âgés ou enfants) en cours de traitement ou dans certaines situations (patients fébriles), l'ANSM a souhaité rappeler qu'en cas de substitution de dispositifs transdermiques à base de fentanyl (spécialité de référence par spécialité générique, spécialité générique par spécialité de référence ou spécialité générique par spécialité générique), il est particulièrement nécessaire (comme indiqué dans les résumés des caractéristiques de ces produits dans la rubrique mise en garde et précautions d'emploi) :

- De surveiller les patients fébriles à la recherche d'éventuels effets indésirables des opioïdes. En effet, des augmentations importantes de la température corporelle sont susceptibles d'accélérer l'absorption du fentanyl.
- De surveiller attentivement les patients âgés de plus de 65 ans et les enfants âgés de 2 à 16 ans qui peuvent être plus sensibles à la substance active.

Ces mises en garde apparaissent sur le répertoire des médicaments génériques.[53]

## 5. Le cas de la lévothyroxine

Tout comme pour le fentanyl aucune étude n'a été menée concernant la substitution du Lévothyrox® par un de ses génériques. Seul quelques articles déjà anciens (2005) sont parus et ont remis en cause cette équivalence en se basant principalement sur le fait que lors des études de bioéquivalence aux Etats-Unis les taux de lévothyroxine exogène ne peuvent pas être distingués de l'hormone endogène produite.[54-59]

La lévothyroxine sodique est indiquée dans le traitement des hypothyroïdies et dans les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.

A l'issue du processus d'évaluation, l'ANSM a reconnu à ces spécialités le statut de générique (en 2010) et la possibilité de substitution (les dosages correspondent aux huit dosages de Lévothyrox® actuellement commercialisés). La bioéquivalence entre ces spécialités génériques à base de lévothyroxine sodique et la spécialité de référence a été démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90-111% pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise.

Cependant, la lévothyroxine est une substance à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique »). En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5 µg. Ainsi, chez certains patients, une variation de l'exposition, même très faible, éventuellement occasionnée par le changement de formulation à base de lévothyroxine sodique, peut perturber l'équilibre thérapeutique.

Compte tenu des variations individuelles possibles, l'ANSM recommande, en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine sodique : spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique, une surveillance de l'équilibre thérapeutique est nécessaire:

- chez certains patients à risque au sein des catégories suivantes : en particulier les patients traités pour cancer thyroïdien, mais également ceux atteints de troubles cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), femmes enceintes, enfants, sujets âgés.

- et dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à obtenir.

Chez ces patients, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse). [60]

Dans l'ensemble des médicaments génériques que nous avons pu voir dans cette partie et plus particulièrement les médicaments à marge thérapeutique étroite, on a pu constater dans la littérature qu'aucune des quelques études ayant montré de manière significative des différences dans l'efficacité entre princeps et générique n'a pu être confirmée par d'autres études. Les médicaments génériques même les plus controversés (MTE) paraissent donc sûrs. En revanche au travers ces différentes études nous avons pu voir que de nombreux autres facteurs influent (au-delà du générique lui-même) dans l'efficacité thérapeutique et la tolérance au traitement tels que des événements contextuels.

## **Partie 3 : Enquête sur la perception des génériques par les patients**

### **1. Objectif de l'enquête**

L'objectif de cette enquête est de voir quelle est la perception du médicament générique par les patients rencontrés dans le milieu officinal. Quels sont leurs avis sur les médicaments génériques, où s'informent-ils sur le sujet, quelles sont les questions qu'ils se posent encore et de ce fait, voir quels sont les principaux freins au développement des médicaments génériques dans le monde officinal.

### **2. Matériel et méthode**

#### **a. Définition de l'échantillon**

Pour cette enquête près de 400 questionnaires ont été transmis à 8 officines iséroises. Ce nombre a été choisi dans le but d'en recueillir au moins 200 réponses pour que les résultats observés soient assez représentatifs.

Chaque questionnaire a été rempli de façon anonyme. Pour chaque question il a été effectué un résultat global concernant l'ensemble des réponses obtenues et cela dans un but d'avoir une vision globale de la perception du médicament générique à l'officine.

#### **b. Présentation du questionnaire**

Pour cette enquête il a été réalisé, un document comprenant 18 questions. Dans ce questionnaire sont abordées : la perception des génériques par les patients d'officine ; l'opinion qu'ils en ont ; l'information qu'ils ont sur le sujet ; les questions qu'ils se posent, les raisons du refus des médicaments génériques ou de leur acceptation. Dans les résultats il sera fait une analyse par question

## Questionnaire sur la perception du médicament générique

Question 1 : Sexe :  Homme  Femme

Question 2 : Âge :  < 30 ans

30 – 50 ans

50 – 70 ans

> 70 ans

Question 3 : Profession : .....

Question 4 : Département de résidence : .....

Question 5 : Avez-vous des traitements de longue durée (depuis plus d'un an) ? :

**Oui**

Si oui ils concernent ?

Cœur  Diabète  Œil  Greffe  Cancer  Rhumatisme

Epilepsie  Thyroïde  Prostate  Anxiété /dépression  Contraception

Asthme  Douleur  Autres précisez : .....

**Non**

Question 6 : Si vous avez des traitements de longue durée pouvez-vous citer des médicaments que vous prenez (maximum 5) ?

.....  
.....

Question 7 : Pour vous le médicament générique c'est :

Un médicament identique au médicament d'origine

Un médicament différent du médicament d'origine

Un médicament avec le même principe actif mais qui peut être différent du médicament d'origine du fait de la présence d'excipients différents.

Autres précisez : .....

Question 8 : Comment trouvez-vous l'efficacité des médicaments génériques par rapport aux médicaments d'origine :

- Supérieure
- Inférieure
- Identique
- Je ne sais pas

Question 9 : Avez-vous remarqué la survenue d'effets indésirables avec les médicaments génériques par rapport aux médicaments d'origine :

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Question 10 : Pensez-vous que le médicament générique aide à faire diminuer le déficit de la sécurité sociale ? :

- Pas du tout
- Un peu
- Beaucoup
- Enormément
- Je ne sais pas

Question 11 : Selon vous pourquoi le médicament générique est-il moins cher que le médicament d'origine ?

- La qualité du médicament générique est moins bonne
- La fabrication du médicament générique est délocalisée dans des pays comme la chine par exemple
- Le médicament générique n'a pas eu de phase de recherche
- Autres : .....

Question 12 : Concernant l'information sur le médicament générique, vous pensez être ? :

- Très informé(e)
- Informé(e) suffisamment
- Peu informé(e)
- Pas du tout informé(e)

Question 13 : Où vous informez vous concernant les médicaments génériques ?

- Après de votre médecin
- Après de votre pharmacien
- Sur internet
- A la télévision
- Dans des revues
- Autre précisez : .....

Question 14 : Avez-vous déjà demandé à votre médecin de marquer la mention non substituable pour un ou plusieurs de vos traitements ? :

- Oui pour tous
- Oui mais seulement pour quelques-uns précisez : .....
- Non jamais

Question 15 : Vous est-il arrivé d'accepter le médicament générique pour ne pas avoir à faire l'avance de frais des médicaments ?

- Oui
- Non

Question 16 : A la suite de la délivrance d'un médicament générique par votre pharmacien vous est-il arrivé de vous tromper dans la prise de ce dernier ?

**Oui**

Si oui précisez

Le médicament générique ressemblait à un de mes autres médicaments (couleur, forme.....)

Je ne me rappelais plus à quoi il correspondait

Autre précisez : .....

**Non**

Question 17 : Votre pharmacien vous propose un médicament générique, comment acceptez-vous la substitution ?

J'accepte toujours le médicament générique

J'accepte le médicament générique seulement pour les maladies courtes ou bénignes (bronchites, gastro-entérite, allergie...)

J'accepte le médicament générique que si mon médecin me l'a marqué

Je refuse les génériques

Autre précisez : .....

Question 18 : Sur quels domaines des médicaments génériques vous posez vous encore des questions ?

Procédé de Fabrication

Effets indésirables

Efficacité

Etude clinique

Sécurité

Coût

Economie qu'ils apportent

Influence des laboratoires

Autre précisez .....

### **c. Biais et limites**

Concernant la méthode de l'enquête utilisée : le questionnaire a été présenté directement au titulaire et à l'équipe de chaque officine où l'enquête a été menée en expliquant le but de l'enquête pour favoriser le nombre de réponses. On peut noter tout de même un biais de recrutement car seulement les patients se présentant à l'officine ont été interrogés excluant ainsi les personnes ne pouvant se déplacer et qui envoient donc des proches ou autres personnes s'occupant de leurs médicaments (infirmiers...).

Concernant la période étudiée, le questionnaire a été distribué sur la période Janvier – Février 2013 soit peu de temps après la mise en place du dispositif tiers payant contre générique par la caisse d'assurance maladie.

Dans les autres limites, on peut mentionner que la plupart des questions sont de type fermée et donc le choix dans les réponses n'est pas forcément exhaustif.

## **3. Résultats**

### **a. Taux de réponse et description de l'échantillon**

Sur l'ensemble des 400 questionnaires présentés aux 8 différentes officines un total de 373 réponses a été obtenues soit un taux de réponses de plus de 93% ce qui est supérieur par rapport aux 200 résultats attendus. Et sur l'ensemble des 373 réponses seulement 2 n'ont pas répondu à l'ensemble du questionnaire. Les officines ayant fait remplir le questionnaire se situent pour la plupart en Nord Isère et sont des officines de tailles moyenne à grande (>1100000 € de CA annuel).

### Question 1 et 2

Age	Homme		Femme		Total	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
< 30 ans	4		19		23	6%
de 30 à 50 ans	19		126		145	39%
de 50 à 70 ans	44		105		149	40%
> 70 ans	22		34		56	15%
Total	89	24%	284	76%	373	100%

**Tableau 9 : Répartition de la population de l'échantillon en fonction du sexe et de l'âge**

On peut voir dans le tableau 9 ci-dessus que les personnes ayant répondu au questionnaire sont majoritairement des femmes 76% contre 24% d'hommes. La majorité des personnes ayant répondu se situe dans la tranche d'âge 30-70 ans avec 79 % des personnes ayant répondu qui se trouve dans cette tranche d'âge.

### Question 3

PROFESSION	1	2	3	4	5	6	7	8	TOTAL
Effectif	2	15	23	27	122	15	131	38	373
Pourcentage	1%	4%	6%	7%	33%	4%	35%	10%	100%

**Tableau 10 : Répartition de la population de l'échantillon en fonction du métier exercé selon les critères de l'INSEE**

Correspondance numéro profession :

- 1 → Agriculteurs exploitants
- 2 → Artisans, commerçants et chef d'entreprise
- 3 → Cadres et professions intellectuelles supérieures
- 4 → Professions intermédiaires (instituteurs, infirmiers, assistantes sociales...)
- 5 → Employés
- 6 → Ouvriers
- 7 → Retraités
- 8 → Autres personnes sans activité professionnelle

On constate que la majorité de la population de notre échantillon sont des retraités ou employés, cet ensemble représente 68% de l'échantillon.

#### Question 4

<b>Département</b>	<b>38</b>	<b>26</b>	<b>01</b>	<b>69</b>	<b>Total</b>
<b>Effectif</b>	347	21	1	4	<b>373</b>
<b>Pourcentage</b>	93%	6%	0%	1%	100%

**Tableau 11 : Répartition de la population de l'échantillon en fonction du département de résidence**

La majorité de la population ayant répondu au questionnaire réside en Isère soit 93%.

#### Question 5

Enfin un dernier élément a permis de définir l'échantillon de la population étudiée. En observant les patients présentant un traitement de longue durée (depuis plus d'un an) et chez les personnes ayant répondu positivement quels types de pathologies les concernent. Les résultats obtenus sont visibles dans les tableaux 12 et 13 ci-après.

<b>Traitement longue durée</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>Total</b>
<b>Effectif</b>	237	136	<b>373</b>
<b>Pourcentage</b>	63%	37%	100%

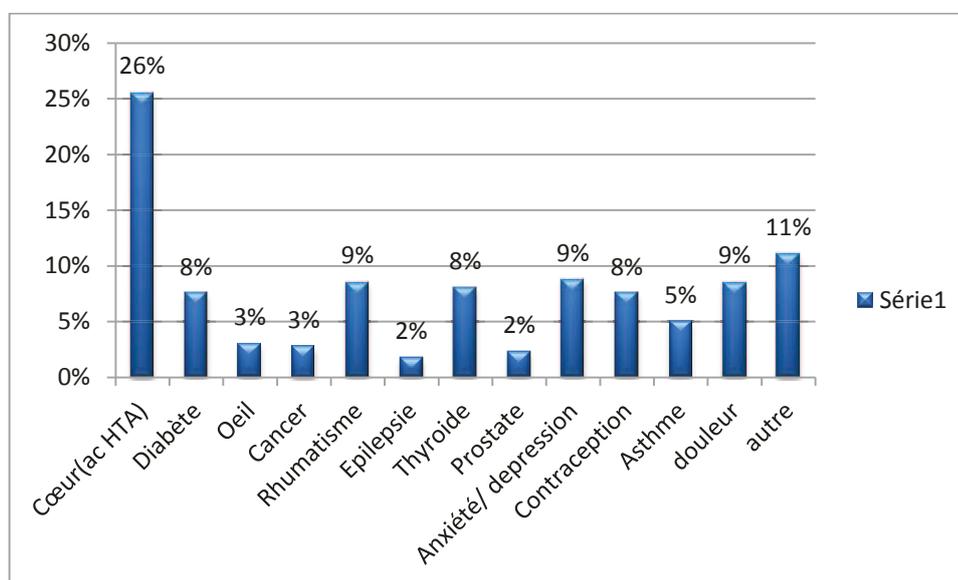
**Tableau 12 : Répartition de la population de l'échantillon en fonction de la présence de traitements de longue durée ou non**

Les patients ayant répondu au questionnaire présentent dans la majorité des cas des traitements de longue durée (cf. tableau12).

On peut constater que les pathologies concernées pour les personnes ayant un traitement de longue date sont nombreuses et variées mais on retrouve bien que les pathologies cardiaques représentent la majorité des traitements de longue durée ce qui correspond à la réalité (cf. tableau 13, figure 15). Dans les pathologies autres on a retrouvé le plus fréquemment l'hypercholestérolémie et les allergies chroniques.

Nature du traitement longue durée	Cœur (avec HTA)	Diabète	Œil	Cancer	Rhumatisme	Epilepsie	Thyroïde
Effectif	102	30	12	11	34	7	32
Pourcentage	26%	8%	3%	3%	9%	2%	8%
Nature du traitement longue durée	Prostate	Anxiété/dépression	Contraception	Asthme	Douleur	Autre	Total
Effectif	9	35	30	20	34	44	400
Pourcentage	2%	9%	8%	5%	9%	11%	100%

**Tableau 13 : Répartition de la population des pathologies chez les patients ayant des traitements de longue durée**



**Figure 15 : Graphique de la répartition des pathologies de la population, chez les patients ayant des traitements de longue durée**

Après avoir décrit la population de notre échantillon ayant répondu au questionnaire nous allons étudier les résultats du questionnaire question par question.

## b. Résultats des différentes questions de l'enquête

Les questions avant la question 6 ont été celles qui m'ont permis de définir l'échantillon (cf. partie précédente). Je tiens à préciser que dans cette partie les résultats ont été présentés sur le total de l'enquête c'est-à-dire hommes et femmes mélangés ainsi que toutes tranches d'âge confondues car les différences entre les différentes tranches d'âge et sexe étaient peu importantes. Si des différences sont notables elles seront alors précisées dans les questions concernées.

La question 6 permettait de voir pour les personnes qui ont des traitements de longue durée combien pouvaient ils citer et surtout si les médicaments cités l'étaient en DCI ou en princeps. On peut voir au vue de cette question que dans 80% des cas les médicaments cités chez les patients ayant des traitements de longue durée le sont en nom de princeps (cf. tableau 15). Il faut savoir qu'il n'a pas été tenu compte lors du comptage s'il existait ou non un générique pour le princeps. On peut aussi noter que le nombre moyen de médicaments cité était de 2 en moyenne. (cf. tableau 14)

### Question 6

Nombre de médicaments cités	0	1	2	3	4	5	Total
Effectif	34	69	51	27	31	24	236
Pourcentage	14%	29%	22%	11%	13%	10%	100%

**Tableau 14 : Nombre de médicaments cités chez les patients ayant un traitement de longue durée**

Médicaments cités en princeps	395	Total	80%
Médicaments cités en DCI	101	496	20%

**Tableau 15 : Nombres de médicaments cités en DCI ou en princeps chez des patients ayant cité au moins un médicament**

Dans la question 7 il a été abordé une première représentation de ce que pouvait être le médicament générique pour les patients, on constate que le médicament générique est un médicament différent dans plus de 56% des cas, dans 24 % des cas il représente un médicament identique et dans 19 % des cas il s'agit de médicament avec le même principe actif mais avec des excipients différents. (cf. tableau 16)

Question 7	Médicament identique	Médicament différent	Même PA mais excipients différents	Autres	Total
Effectif	90	209	72	0	371
Pourcentage	24%	56%	19%	0%	100%

**Tableau 16 : Représentation du médicament générique pour les patients**

La question 8 nous a montré l'idée que se faisait les patients quant à l'efficacité des médicaments génériques. On remarque que pour plus de la moitié (58%) des gens le médicament générique a une efficacité identique. Pour 19 % d'entre eux l'efficacité est plus faible et il faut noter que 19% ne se sont pas prononcé sur la question. (cf. tableau 17)

Question 8	Supérieure	Inférieure	Identique	Je ne sais pas	Total
Effectif	13	72	217	69	371
Pourcentage	4%	19%	58%	19%	100%

**Tableau 17 : La qualité du médicament générique pour les patients**

La question 9 concernait la survenue d'effets indésirables avec le médicament générique que les patients n'avaient pas eu avec le médicament princeps. Les résultats nous montrent que dans presque 70% des cas ce n'est pas le cas et dans 20% des cas il a été constaté des effets indésirables et dans 12% seulement ne se sont pas prononcés. (cf. tableau 18)

Question 9	Oui	Non	Je ne sais pas	Total
Effectif	73	255	43	371
Pourcentage	20%	69%	12%	100%

**Tableau 18 : Survenu d'effets indésirables et médicaments génériques**

La question 10 nous a montré quel était l'avis des gens quant au fait que le médicament générique permettait de faire diminuer le déficit de la sécurité sociale. Ainsi pour la majorité des personnes le médicament générique permet de faire diminuer « pas du tout » à « un peu » le déficit de la sécurité sociale. (cf. tableau 19)

Question 10	Pas du tout	un peu	Beaucoup	Enormément	Je ne sais pas	Total
<b>Effectif</b>	79	164	43	17	68	<b>371</b>
<b>Pourcentage</b>	21%	44%	12%	5%	18%	100%

**Tableau 19 : Avis des patients sur la réduction du déficit de la sécurité sociale et le médicament générique**

Dans la question 11 concernait la perception des patients sur le fait du coût inférieur des médicaments génériques. Pour la plus grande majorité, le médicament générique est moins cher car il n'a pas eu de phase de recherche. Pour cette question plusieurs réponses étaient acceptées. (cf. tableau 20)

Question 11	La qualité du médicament générique est moins bonne	La fabrication du médicament générique est délocalisée	Le médicament générique n'a pas eu de phase de recherche	Autres	Total
<b>Effectif</b>	41	106	170	78	<b>395</b>
<b>Pourcentage</b>	10%	27%	43%	20%	100%

**Tableau 20 : Explication selon les patients du coût plus faible des médicaments génériques**

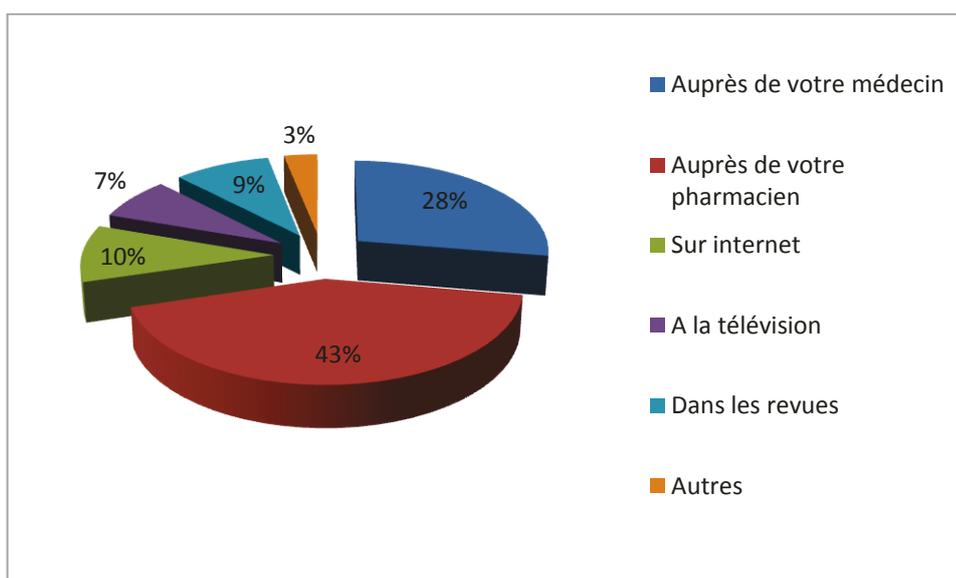
Les questions 12 et 13 ont montré comment les patients s'informent sur le médicament générique et où s'informent-ils. Les avis sont très partagés concernant l'information des patients sur les génériques ainsi 44% se trouve suffisamment informés et 43% se trouvent peu informés (cf. tableau 21). Concernant les moyens leur permettant de s'informer, on remarque que c'est auprès du pharmacien que les patients s'informent le plus avec 43% des réponses, suivi par le médecin avec 28% des réponses. (cf. tableau 22 et figure 16) Pour cette question aussi, plusieurs réponses étaient acceptées.

Question 12	Très informé	Informé suffisamment	Peu informé	Pas du tout informé	Total
Effectif	31	165	158	17	371
Pourcentage	8%	44%	43%	5%	100%

**Tableau 21 : L'information des patients concernant le médicament générique**

Question 13	Auprès de votre médecin	Auprès de votre pharmacien	Sur internet	A la télévision	Dans les revues	Autres	Total
Effectif	149	230	54	40	49	17	539
Pourcentage	28%	43%	10%	7%	9%	3%	100%

**Tableau 22 : Répartition des sources d'informations des patients sur le médicament générique**



**Figure 16 : Graphique de la Répartition des sources d'informations des patients sur le médicament générique**

La question 14 permettait de comprendre si les patients avaient déjà demandé à leur médecin de marquer la mention « non substituable » pour leurs médicaments. Dans presque trois quarts des cas les patients ne demandent pas à leur médecin de le marquer et dans les 14% des cas où ils le demandent les raisons sont : des médicaments antiépileptiques, de l'allergie, des médicaments pour leurs enfants, ou pour le cœur. (cf. tableau 23)

Question 14	Oui pour tous	Oui mais seulement pour quelques un	Non jamais	Total
Effectif	43	53	275	371
Pourcentage	12%	14%	74%	100%

**Tableau 23 : Le marquage de la mention non substituable pour les médicaments générique**

La question 15 concernait le fait que les gens acceptent le médicament générique pour ne pas avoir à avancer les frais des médicaments. On peut constater que dans 70% des cas les patients acceptent le médicament sans obligation (cf. tableau 24). Pour ceux l'acceptant par obligation il s'agit le plus souvent d'un choix financier car ils ne peuvent pas se permettre de faire l'avance du tiers payant.

Question 15	Oui	Non	Total
Effectif	113	258	371
Pourcentage	30%	70%	100%

**Tableau 24 : l'acceptation du médicament générique pour ne pas avoir à faire l'avance des frais des médicaments**

La question 16 concernait plutôt un aspect de sécurité des médicaments génériques : les patients se sont-ils déjà trompés à la suite de la délivrance d'un médicament générique par le pharmacien. On voit ainsi que 87% du temps les patients ne se trompent pas même si le taux d'erreurs n'est pas négligeable (13%) (cf. tableau 25). On peut voir que pour les gens se trompant, la plupart du temps, la raison est qu'il ne se rappelle plus à quel médicament il correspond (86%). Le reste des erreurs étant attribué au fait que le médicament générique ressemblait à un autre de leur médicament. (cf. tableau 26)

Question 16	Oui	Non	Total
Effectif	48	323	371
Pourcentage	13%	87%	100%

**Tableau 25 : Patients s'étant trompé à la suite de la délivrance d'un médicament générique**

Question 16 si oui	Le médicament générique ressemblait à un de mes autres médicaments (couleur, forme.....)	Je ne me rappelais plus à quoi il correspondait	Autres	Total
Effectif	7	41	0	48
Pourcentage	14%	86%	0%	100%

**Tableau 26 : Raison des personnes s'étant trompé à la suite de la délivrance d'un médicament générique**

La question 17 concernant l'acceptation générale du médicament générique par les patients. On constate que dans la grande majorité (65%) les médicaments génériques sont toujours acceptés. Dans certains cas ils sont acceptés quand ils concernent des maladies bénignes où seulement s'ils sont marqués par le médecin. Enfin on peut constater que le pourcentage de personnes refusant catégoriquement les médicaments génériques est relativement faible avec seulement 9% des sondés. (cf. tableau 27)

Question 17	J'accepte toujours le médicament générique	J'accepte le médicament générique seulement pour les maladies courtes ou bénignes (bronchites, gastro-entérite, allergie...)	J'accepte le médicament générique que si mon médecin me l'a marqué	Je refuse les génériques	Autre	Total
<b>Effectif</b>	242	40	47	33	9	<b>371</b>
<b>Pourcentage</b>	65%	11%	13%	9%	2%	100%

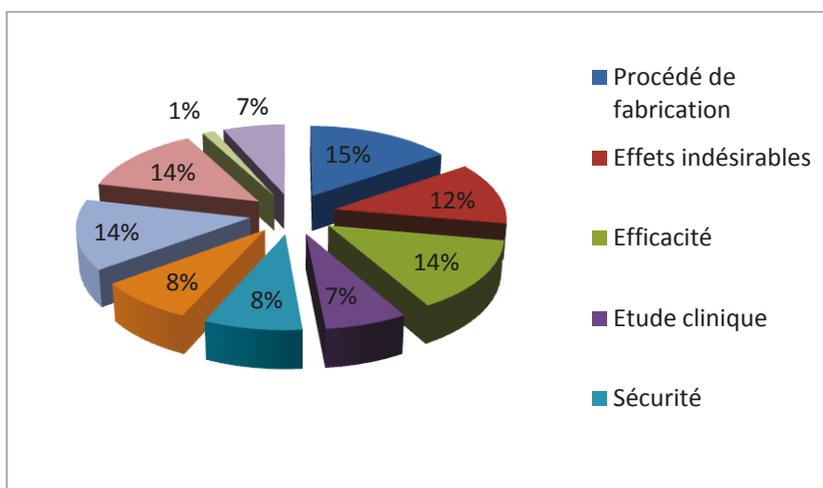
**Tableau 27 : L'acceptation des médicaments génériques par les patients**

La dix-huitième et dernière question visait à voir dans quel domaine du médicament générique les patients se posent ils encore des questions et l'on peut voir qu'il n'y a pas un domaine particulier où les patients se posent des questions mais sur l'ensemble des items proposés. (cf. tableau 28 et figure 15)

Question 18	Procédé de fabrication	Effets indésirables	Efficacité	Etude clinique	Sécurité
Effectif	115	93	104	51	61
Pourcentage	15%	12%	14%	7%	8%

Question 18	Coût	Economie qu'ils apportent	Influence des laboratoires	Autres	Aucun	Total
Effectif	61	103	101	10	49	<b>748</b>
Pourcentage	8%	14%	14%	1%	7%	100%

**Tableau 28 : Répartition des questions que se posent les patients sur les médicaments génériques**



**Figure 15 : Répartition des questions que se posent les patients sur les médicaments génériques**

## **4. Discussion**

Dès le début de l'enquête l'enthousiasme des pharmacies sollicitées et des patients s'est montré très positif, effectivement le médicament générique est un sujet d'actualité depuis notamment la mise en place d'une façon stricte en juillet 2012 du dispositif tiers payant contre générique par la sécurité sociale. Cet enthousiasme a été confirmé par les taux de remplissage des questionnaires élevés avec plus de 93 % de réponses. Ensuite la simplicité dans les questions a permis de rendre le questionnaire accessible à tous même si, comme nous l'avons noté dans les limites le choix de questions fermées pour la plupart des questions pouvant marquer un manque d'exhaustivité.

Concernant les caractéristiques de l'échantillon il est aussi important de noter que la plus grande majorité des questionnaires ont été remplis en milieu plutôt rural (environ 300 exemplaires). Ensuite il est important de rappeler que les personnes ayant rempli le questionnaire sont majoritairement des femmes avec presque 63 % des questionnaires remplis par des femmes entre 30 et 70 ans ; cela pouvant représenter une certaine limite au niveau de l'enquête même si cela est représentatif des patients rencontrés à l'officine.

### **a. L'acceptation du médicament générique**

Nous allons maintenant interpréter les résultats observés dans la partie précédente. Depuis la mise en place stricte du dispositif tiers payant contre générique l'été dernier dans les officines il semblait que nombreux étaient les patients présentant leur mécontentement sur « l'obligation » de devoir prendre les génériques et donc de la mise en place de ce dispositif (existant pourtant depuis 2006). Ce système a été mis en place pour atteindre l'objectif de substitution de 85% de l'UNCAM.

On aurait donc pu s'attendre à de nombreux mécontentements ou d'avis négatifs sur le médicament générique, les résultats de l'enquête nous ont montrés tout autre chose. En effet près de 65% des personnes interrogées acceptent toujours le médicament générique quand le pharmacien le propose et si l'on regarde les personnes qui refusent toujours le médicament générique ce chiffre n'atteint qu'une minorité de 9%. Les autres personnes se partagent entre accepter le médicament générique seulement pour les maladies bénignes (11%) ou accepter seulement si le médecin le prescrit. D'ailleurs une remarque peut être faite sur ce sujet, souvent les patients ne savent pas qu'ils prennent déjà un médicament générique, on peut entendre alors au comptoir un patient ne

souhaitant pas de générique alors que l'on peut voir noté sur son ordonnance metformine et amlodipine par exemple. Les chiffres confirmant cette bonne acceptation du médicament générique témoignent que peu de gens demande à marquer la mention non substituable pour la totalité de leur traitement (12%) et que la plupart ne le demande jamais (74 %) soit par oubli soit car l'acceptation du générique est bonne. Il est aussi important de savoir que les médecins, étant eux aussi contrôlés par la caisse assurance maladie, acceptent de moins en moins de marquer la mention « non substituable » par complaisance et ils le marquent donc pour des raisons plus médicales (allergies principalement). Certains ne font marquer cette mention que pour quelques pathologies (14%) pour lesquelles les patients sont inquiets ou lorsque la maladie est bien stabilisée (antiépileptiques) et/ou touchant des organes sensibles (œil par exemple) Dans cette bonne acceptation des génériques il faut cependant tenir compte toujours selon l'enquête que 30% des patients acceptent le générique car ils n'ont pas les choix et ne peuvent pas se permettre de faire l'avance des frais des médicaments.

### **b. La perception du médicament générique**

Malgré une acceptation plutôt bonne des médicaments génériques on peut voir que la perception et la représentation qu'ont les patients sur ce dernier est en revanche très contrastée. Ainsi pour la majorité (56%) des gens le médicament générique est un médicament différent. Ceci peut s'interpréter par le fait que le plus souvent (sauf cas des auto-génériques) les boîtes des médicaments génériques sont différentes (couleur, taille,..), les comprimés diffèrent aussi (couleurs, taille, enrobage...), les laboratoires sont nombreux : cela se répercute donc directement sur les habitudes du patient et entraîne donc déjà un premier impact psychologique pour le patient.

Concernant l'efficacité des génériques, même si la plupart (58%) des gens trouvent l'efficacité identique, dans presque 20% ils pensent à une efficacité moindre du médicament générique. Cela peut s'expliquer par plusieurs facteurs : d'une part le facteur psychologique (boîte, comprimé différent...) donc l'efficacité est selon eux, différente et moindre ; et d'autre part le facteur intellectuel puisque même si le générique ne présente que le plus souvent uniquement des excipients différents le patient n'est pas forcément un professionnel de santé et il peut donc interpréter cette différence comme une efficacité moindre du générique. On peut aussi parler du fait que l'information n'est pas correctement transmise au patient cela expliquant ainsi ce taux tout de même important de patients (20%) pour lesquels l'efficacité du générique est moindre.

Un autre aspect : la survenue d'effets indésirables est à discuter. En effet même si la majorité (69%) des patients n'a pas constaté d'effets indésirables, une partie non négligeable (20%) en a constaté. Parmi ceux-ci on retrouve le plus fréquemment : réactions allergiques, échec de traitement. Cela peut s'expliquer de nouveau par le facteur psychologique : dans exemple que j'ai observé à l'officine un patient prenant son traitement habituel pour la tension ,elle était normale jusqu'au jour où il lui a été délivré le générique et sa tension a augmenté, avant d'incriminer le générique chose qui est souvent fait à tort, il aurait été important d'étudier s'il n'y avait pas eu une évolution dans la pathologie ; ou une résistance au traitement qui peut parfois coïncider avec le passage au médicament générique. Concernant les réactions allergiques cela est possible. Effectivement les excipients à effets notoires (EEN) ne sont pas toujours les mêmes entre princeps et génériques même si le plus souvent les laboratoires génériques s'efforcent de supprimer les EEN qui pouvaient être présents dans le princeps. En cas de réaction allergique à un générique cela peut être une raison valable pour le médecin d'apposer la mention « non substituable » sur l'ordonnance du patient ayant eu cet effet. Le pharmacien peut aussi s'assurer de l'absence de ces EEN par rapport au princeps.

Un autre point important qui d'ailleurs à mon avis est le principal point à expliquer par tout membre de l'officine ou autre professionnel de santé à son patient après l'efficacité ; c'est le prix moins cher du médicament générique et les économies qu'il peut apporter. A ce niveau-là nous avons encore vu des avis très partagés. Ainsi même si la plupart des patients (56%) pensent que le médicament générique permet d'effectuer un peu ou beaucoup d'économies à la sécurité sociale tout de même 21% pensent que pas du tout. Cela peut s'expliquer tout simplement par le fait que certains laboratoires princeps ont aligné leur prix sur le prix du générique c'est ainsi le cas du par exemple Lexomil®, Coversyl®, Preterax®, Bi-Preterax® ;ou encore sur des médicaments à faible coût la différence entre le princeps et le générique ne représente quelques dizaines de centimes.

### **c. La sécurité du médicament générique pour le patient**

En ce qui concerne la sécurité notamment dans la prise du médicament nous avons vu dans les résultats de l'enquête que dans 87% des cas les patients ne se trompent pas dans la prise de médicament générique. Il est cependant important de signaler qu'une part non négligeable (13%) s'est déjà trompée et dans 70 % des cas il s'agit de personnes de plus de 50 ans. Le plus souvent ils (86%) ne se rappelaient pas à quoi correspondait le générique. Cela implique donc que le

pharmacien et l'équipe officinale ont un rôle très important pour bien réexpliquer à quel médicament princeps le médicament générique délivré correspond. Il faut ainsi réinscrire sur chaque boîte générique le nom du princeps correspondant et éventuellement coller les étiquettes prévues à cet effet (présente sur la boîte du médicament générique) en face des lignes de princeps sur l'ordonnance. Enfin concernant les erreurs sur la confusion entre médicaments, de récrire sur les boîtes permet aussi de résoudre ce problème car effectivement parfois les boîtes peuvent se ressembler. Pour pallier à ces erreurs il faut essayer le plus possible de garder le même laboratoire générique quand cela est possible pour familiariser les patients avec toujours la même boîte. Ainsi la sécurité sociale incite les pharmaciens de ne pas changer de laboratoire générique pour les patients de plus de 75 ans (sauf rupture).

#### **d. L'information des patients sur le médicament générique et le rôle central du pharmacien**

Pour terminer l'analyse de cette enquête nous allons discuter sur les différentes sources d'informations et les questions que se posent encore les patients sur les médicaments génériques et nous verrons aussi le rôle central que joue le pharmacien.

Nous avons pu voir que les sources d'informations principales (71%) des patients restent les professionnels de santé pharmacien (43%) et médecin (28%). On peut remarquer également que le pourcentage de personnes s'informant sur internet ne représente que 10% ce qui est faible notamment à l'heure actuelle où internet joue un rôle central. Ce faible taux d'information par internet peut s'expliquer par le fait que les patients venaient d'un milieu plutôt rural et la population était relativement âgée. Il faut noter toutefois qu'ils s'informent aussi à la télévision, dans les revues et dans les autres moyens d'information on pouvait retrouver la radio, les proches, le métier.

Au vu de tout cela le rôle du pharmacien apparaît donc comme central dans l'information sur le médicament générique qu'il transmet aux patients. Il doit ainsi ne pas se restreindre à dire le médicament générique « c'est pareil » ou « moins cher ». Il doit aussi dès qu'il le peut expliquer pourquoi il est moins cher, que les contrôles sont identiques, que la qualité du principe actif est identique et que parfois même le laboratoire générique fabrique le principe actif pour le laboratoire princeps et que princeps et générique peuvent sortir de la même chaîne de fabrication. Le pharmacien a aussi un rôle important dans certaines situations complexes comme celui du Coversyl®.

En effet les différents dosages actuels du Coversyl® sont de 2.5, 5 et 10 mg la ou les génériques sont de 2, 4 et 8 mg. Cette différence s'explique par le fait que le laboratoire du médicament princeps, pour éviter que son médicament soit substitué, a modifié le sel du Coversyl® en passant du perindopril tert-butylamine au perindopril arginine cela lui permettant de modifier le dosage sur le Coversyl® sans modifier l'activité du médicament. Cette modification avait pour prétexte d'améliorer la stabilité du perindopril. Sur un cas comme celui-ci si le pharmacien ne remplit pas son rôle le patient peut alors se retrouver perdu et ne pas comprendre pourquoi il y a substitution.

Il ne faut pas oublier le rôle important du médecin, en effet comme nous avons vu dans les résultats précédents chez les patients ayant des traitements de longue durée soit plus de 63% de l'échantillon, quand les personnes sondées ont su citer des noms de leurs médicaments il s'agissait pour 80% de médicaments princeps, on constate donc que les patients connaissent très peu les noms en DCI. Si les médecins augmentaient leurs prescriptions en DCI cela permettrait de familiariser les patients à la fois avec les DCI mais donc également avec le médicament générique. A savoir en France la prescription en DCI sur la période septembre 2011 août 2012 atteint 12.3% (13.5% pour les généralistes et 6.9 % pour les spécialistes chiffre de la mutualité Française[7]). Par comparaison même si les chiffres sont anciens en 2006 l'Angleterre était à 81% de prescription en DCI et l'Allemagne à 35 % (à cette date la France était à 12%).

Il faut aussi rappeler aux patients de faire attention à certaines sources d'informations notamment internet pour lesquelles il faut vérifier les origines (attention au forum et avis personnel).

Pour finir nous avons pu voir que les patients se posent encore beaucoup de questions sur le domaine du médicament générique et seulement 7% ne se posent aucune question. Il faut donc envisager des documents à remettre aux patients pour expliquer de manière simple le médicament générique, mettre en place des campagnes publicitaires sur le médicament générique à la télévision. À savoir depuis quelques mois le GEMME a mis en place des campagnes sur internet (vidéo), affiches dans les pharmacies visant à rassurer le patient sur le médicament générique.

**TITRE : La controverse des médicaments génériques à marge thérapeutique étroite et la perception du médicament générique des patients d'officine en Isère**

**CONCLUSION**

Le médicament générique occupe une place de plus en plus importante dans le système de santé Français, mais également dans le système Européen et mondial. Malgré des politiques différentes concernant les génériques suivant les pays, tout est fait pour en favoriser le développement. Comme nous avons pu le voir dans ce travail, même si l'on peut noter des pénétrations du médicament générique variable suivant les pays, la tendance est à la progression générale. Cela pouvant s'expliquer notamment par la conjoncture économique actuelle. Même si la France apparaît un peu en retard par rapport à d'autres grands états comme les Etats-Unis, le Royaume-Uni ou encore l'Allemagne, sa progression est de plus en plus importante. Ainsi, le marché du générique a presque doublé en volume et en valeur en un peu moins de 10 ans.

Les étapes de l'AMM jusqu'à sa commercialisation sont nombreuses : dossier d'AMM, étude de bioéquivalence, inscription au répertoire des médicaments génériques. Cependant, elles sont indispensables pour assurer une sécurité d'emploi et une efficacité équivalente aux médicaments princeps. Les laboratoires essaient par tous les moyens de retarder la commercialisation du médicament générique en multipliant les brevets, en changeant de dosages et de galéniques, ou par des procédures judiciaires.

Concernant le cas particulier des médicaments génériques à marge thérapeutique étroite que nous avons abordé dans cette thèse, des problèmes d'efficacité ont été soulevés dans les médias ou des publications. Les études scientifiques n'ont pas permis de démontrer des différences entre princeps et génériques, cependant un suivi reste tout de même nécessaire avec ces médicaments particuliers. Même pour, le cas de la vancomycine injectable qui a été beaucoup critiqué avec des

études colombiennes, les résultats observés ont révélé une efficacité similaire entre génériques de la vancomycine.

L'étude menée au moyen d'un questionnaire auprès de 373 patients d'officine répartis dans huit pharmacies iséroises nous a montré des résultats très instructifs concernant la perception du médicament générique par les patients.

Ainsi seulement 58% des patients pensent que le médicament générique est identique au princeps, nous aurions pu escompter un résultat plus important. D'autre part 65% des patients pensent que les médicaments génériques permettent de faire peu ou pas d'économies. Ces deux observations vont à l'encontre du message que les caisses d'assurance maladie veulent faire passer.

Le pharmacien étant la source principale d'informations du patient (43%) son rôle apparaît donc comme central. Il doit se donner les moyens : au comptoir en prenant le temps de l'expliquer ; et en utilisant les nouveaux outils de communication (site internet de la pharmacie).

Le Médecin prescripteur, le Pharmacien dispensateur et l'ensemble des professionnels de santé sont les acteurs indispensables pour la santé et doivent travailler en synergie.

Cela permettra de perdurer notre système de santé tant envié par beaucoup d'autres pays.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

10/05/2013

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE



# Annexe

## Annexe 1 Objectif du CAPI (source CNAMTS)

**Tableau 1 : objectifs et indicateurs du CAPI**

Dépistage et suivi des pathologies chroniques		Indicateur	Seuil requis	Seuil indicateur	Objectif inter-médiaire	cible	Optimisation des prescriptions		Indicateur	Seuil requis	Seuil indicateur	Objectif inter-médiaire	cible
prévention	Vaccination anti-grippale	part des patients MT de plus de 65 ans vaccinés	20 patients	68%	71%	75%	génériques	Antibiotiques	part des antibiotiques prescrits dans le répertoire (boîtes)	40 boîtes	79%	84%	90%
	Dépistage cancer du sein	part des patientes MT de 50 à 74 ans participant au dépistage (calcul sur 2 ans)	20 patientes	68%	73%	80%		IPP (Anti-ulcéreux)	part des IPP prescrits dans le répertoire (boîtes)	35 boîtes	62%	70%	90%
risque cardiovasculaire	Vasodilatateurs**	part des patients MT de plus de 65 ans traités	20 patients	11%	9%	7%		Statines	part des statines prescrites dans le répertoire (boîtes)	30 boîtes*	50%	58%	70%
	Benzodiazépines à 1/2 vie longue**	part des patients MT de plus de 65 ans traités	20 patients	12%	9%	5%		Antihypertenseurs	part des hypertenseurs prescrits dans le répertoire (boîtes)	130 boîtes*	48%	55%	65%
suivi du diabète	Suivi hémoglobine glyquée	part des diabétiques MT ayant 3 ou 4 dosages de HbA1c par an	10 patients	45%	55%	65%		Antidépresseurs	part des antidépresseurs prescrits dans le répertoire (boîtes)	30 boîtes	65%	70%	80%
	Fond d'œil	part des diabétiques MT ayant eu un fond d'œil	10 patients	45%	52%	65%	molécules moins onéreuses	IEC vs sartans	prescription d'IEC/IEC+sartans (de boîtes)	50 boîtes*	48%	55%	65%
	Diabétiques sous HTA et statines	diabétiques (h+50 ans, f+60 ans) traités par antihypertenseurs et statines/diabétiques traités par hypertenseurs (h+50 ans, f+60 ans)	10 patients	55%	65%	75%		Aspirine à faible dose (AFD)	Patients traités par AFD/patients traités par anti-agrégants plaquetaires	10 patients	83%	84%	85%
	Diabétiques sous HTA, statines et aspirine faible dose (AFD)	diabétiques (h +50 ans, f +60 ans) traités par antihypertenseurs, statines et Afd/diabétiques traités par hypertenseurs et statines (h +50 ans, f +60 ans)	10 patients	50%	55%	65%							
	Patients hypertendus stabilisés (1)	part des patients traités par antihypertenseurs ayant normalisé leurs chiffres tensionnels (140/90)		30%	40%	50%							

(1) pour cet indicateur, c'est le médecin qui déclare son résultat à la CPAM; le niveau initial est fixé à la valeur du seuil pour tous les médecins

\*Tient compte des grands conditionnements

\*\* objectif décroissant

MT : médecin traitant

## Annexe 2 Contrôle en laboratoire des spécialités du répertoire des génériques par l'ANSM

### Bilan quantitatif 2007-2011

		2007	2008	2009	2010	2011	TOTAL
Spécialités « génériques »	CF*	183	216	136	140	163	838
	NC**	7	4	7	5	5	28 (3,2%)
Sous-total spécialités génériques		190	220	143	145	168	866
Spécialités « références »	CF	51	48	30	24	42	195
	NC	1	/	/	2	1	4 (2,0%)
Sous-total spécialités « références »		52	48	30	26	43	199
Total Contrôles "enquêtes"		242 254 lots	268 269 lots	173 184 lots	171 172 lots	211 231 lots	1 065 1 110 lots
Spécialités du répertoire analysées en « urgence »	CF	10	22	5	4	5	46
	NC	/	2	1	1	/	4
Total Contrôles « urgences »		10 17 lots	24 58 lots	6 16 lots	5 23 lots	5 14 lots	50 128 lots
Total général Contrôle spécialités du répertoire		252 271 lots	292 327 lots	179 200 lots	176 195 lots	216 245 lots	1 115 1 238 lots

### Annexe 3 Surveillance de marché des spécialités du répertoire des génériques, contrôle de qualité des matières premières

- Bilan quantitatif 2007-2011.

		2007	2008	2009	2010	2011	TOTAL
Matières premières "génériques"	CF	161	153	110	107	69	600
	NC	7	11	1	4	3	26 (4,2%)
Total matières premières génériques		168	164	111	111	72	626
Nombre de familles analysées		15	12	12	13	6	58
<p>Familles analysées :</p> <p>Alendronate monosodique, Alfuzosine HCl, Ambroxol HCl, Amlodipine besilate, Aténolol, Buprénorphine HCl, Carvedilol, Céfadine, Ceftazidime pentahydrate, Ciprofloxacine HCl, Clarithromycine, Clopidogrel hydrogénosulfate/bésilate/HCl, Diacéréine, Désogestrel, Doxorubicine HCl, Doxycycline hyclate, Epirubicine HCl, Ethinylestradiol, Finastéride, Flécaïnide acétate, Fluconazole, Flumazénil, Fluoxétine HCl, Fluvastatine sodique, Fosfomycine trométamol, Fosinopril, Gabapentine, Gemcitabine HCl, Glimépiride, Ibuprofène, Ipratropium bromure, Lansoprazole, Loratidine, Miansérine HCl, Meloxicam, Minoxidil, Mirtazapine, Moxonidine, Ondansetron HCl dihydrate, Oxaliplatine, Oxybutinine HCl, Pantoprazole sodique, Paroxétine HCl, Pentoxifylline, Pravastatine sodique, Prednisone, Propylène glycol, Ramipril, Rilménidine dihydrogénosulfate, Rispéridone, Salbutamol sulfate, Simvastatine, Tamoxifène citrate, Terbinafine HCl, Trandolapril, Venlafaxine HCl.</p>							

\*CF : conforme

\*\*NC : non conforme

## Bibliographie

1. Code de la santé publique. Article L5121-1. 2011 consulté le 15/12/2012 sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&cidTexte=LEGITEXT000006072665>.
2. ANSM. *Les médicaments génériques : des médicaments à part entière*. Décembre 2012 consulté le 20/12/2012 sur : [http://ansm.sante.fr/content/download/45165/585839/version/2/file/Ansm\\_Rapport-Generiques\\_Decembre2012-v2.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/45165/585839/version/2/file/Ansm_Rapport-Generiques_Decembre2012-v2.pdf).
3. Cassier, M., *Brevets pharmaceutiques et santé publique en France : opposition et dispositifs spécifiques d'appropriation des médicaments entre 1791 et 2004*, in *Entreprises et histoire*. 2004. p. 29-47.
4. Code de la santé publique. Article L5121-10. 2011 consulté le 15/12/2012 sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI00002>.
5. Prescrire, *Contrat d'amélioration des pratiques individuelles (CAPI) (suite et fin) : un essai de rémunération "à la performance" a amener pour la qualité des soins*. 2010. **326**: p. 932-940.
6. VLASTO, A.-P., *Brevets et médicament en France. Pourquoi l'application du droit des brevets au médicament est elle autant critiquée ?* Médecine et droit, 2007. **82**: p. 25-32.
7. FNMF. *Rapport 2012 sur les médicaments génériques*. 2012 consulté le 21/12/2012 sur : <http://goo.gl/lKWms>.
8. Parlement européen and the council of 12 december 2006, *Medicinal products for paediatric use* 2006.
9. Le parlement européen et le conseil de l'union européenne. *Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*. 2001 consulté le 14/02/2013 sur : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0067:FR:PDF>.
10. Bauman-Thiriez, B., *La vérité sur les 20% de différence entre princeps et générique*, in *Pharma*. 2013. p. 18-20.
11. EMA. *Guideline on the investigation of bioequivalence*. 2010 consulté le 05/01/2013 sur : [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf).
12. Académie nationale de Pharmacie. *Médicaments génériques*. Octobre 2012 consulté le 21/12/2012 sur : [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/RAPPORT\\_GEnEriques\\_VF\\_2012.12.21.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/RAPPORT_GEnEriques_VF_2012.12.21.pdf).
13. Commission des communautés européennes. *Directive 2003/94/CE du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain*. 2003 consulté le 15/02/2013 sur : [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2003\\_94/dir\\_2003\\_94\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_fr.pdf).

14. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. *Agence française de sécurité sanitaire de santé, Bonnes pratiques de fabrication*. 2011 consulté le 05/01/2013 sur : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/sts\\_20110008\\_0001\\_p000.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/sts_20110008_0001_p000.pdf).
15. AFSSAPS. *Synthèse des inspections des laboratoires génériques en 2009*. 2010 consulté le 13/01/2013 sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/28444/377009/version/1/file/SyntheseEtabgeneriques2009.pdf>.
16. ANSM. *Bonnes pratiques de pharmacovigilance*. 2011 consulté le 15/12/2012 sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf).
17. ANSM. *Répertoire des médicaments génériques*. 2012 consulté le 17/01/2013 sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/567c33623e8d3c51993ad82ea4c6fa64.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/567c33623e8d3c51993ad82ea4c6fa64.pdf).
18. IGAS. *Evaluation de la politiques française des médicaments génériques*. Septembre 2012 consulté le 21/12/2012 sur : <http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-115P - DEF sans sign.pdf>.
19. GEMME. *Le médicament générique chiffres-clés*. 2012 consulté le 18/01/2013 sur : <http://www.medicamentsgeneriques.info/le-medicament-generique/chiffres-cles/>.
20. TEVA, *Présentation substitution*. 2011.
21. GEMME. *Communiqué de presse, 2012: Des économies record grâce aux médicaments génériques mais des marges de progression majeures toujours inexploitées*. 2013 consulté le 31/12/2013 sur : [http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2013/01/CP\\_Marche\\_du\\_medicament\\_generique\\_en\\_2012\\_VF.pdf](http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2013/01/CP_Marche_du_medicament_generique_en_2012_VF.pdf).
22. GEMME. *Le médicament générique contexte et perspectives*. 2013 conculté le 22/01/2013 sur : <http://www.medicamentsgeneriques.info/le-medicament-generique/perspectives/>.
23. Ministère du travail de l'emploi et de la santé. *Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie*. 2012 consulté le 31/01/2013 sur : [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/joe\\_20120506\\_0107\\_0034.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/joe_20120506_0107_0034.pdf).
24. GEMME. *Le médicament générique son marché mondial et européen*. 2013 consulté le 31/01/2013 sur : <http://www.medicamentsgeneriques.info/son-marche/le-marche-mondial-et-europeen/>.
25. Le Corre, P., *Bio-équivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite*. Presse Med, 2010. **39**(2): p. 169-76.
26. ANSM. *Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie , Lettre aux professionnels de santé*. juillet 2008 consulté le 25/02/2013 sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/13514/164320/version/1/file/ddl-antiepileptiques-072008-pharmacien.pdf>.
27. Perucca, E., et al., *Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs*. Epilepsia, 2006. **47 Suppl 5**: p. 16-20.

28. Sipkoff, M., *The epilepsy battle in the war between brands and generics*. Manag Care, 2008. **17**(3): p. 24-7.
29. Makus, K.G. and J. McCormick, *Identification of adverse reactions that can occur on substitution of generic for branded lamotrigine in patients with epilepsy*. Clin Ther, 2007. **29**(2): p. 334-41.
30. Jobst, B.C. and G.L. Holmes, *Prescribing antiepileptic drugs: should patients be switched on the basis of cost?* CNS Drugs, 2004. **18**(10): p. 617-28.
31. Davit, B.M., et al., *Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration*. Ann Pharmacother, 2009. **43**(10): p. 1583-97.
32. Buck, T.C., A. Schmedes, and I. Brandslund, [*Does generic lamotrigine lead to larger variations in plasma concentrations?*]. Ugeskr Laeger, 2007. **169**(21): p. 2013-5.
33. Berg, M.J., et al., *Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures*. Neurology, 2008. **71**(7): p. 525-30.
34. Kesselheim, A.S., et al., *Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis*. Drugs, 2010. **70**(5): p. 605-21.
35. Alloway, R.R., et al., *Report of the American Society of Transplantation conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants*. Am J Transplant, 2003. **3**(10): p. 1211-5.
36. Pollard, S., et al., *A pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of cyclosporin A. Berlin, Germany, November 19, 2001*. Clin Ther, 2003. **25**(6): p. 1654-69.
37. Vitko, S. and M. Ferkl, *Interchangeability of ciclosporin formulations in stable adult renal transplant recipients: comparison of Equoral and Neoral capsules in an international, multicenter, randomized, open-label trial*. Kidney Int Suppl, 2010(115): p. S12-6.
38. Taber, D.J., et al., *Does bioequivalence between modified cyclosporine formulations translate into equal outcomes?* Transplantation, 2005. **80**(11): p. 1633-5.
39. Momper, J.D., et al., *The impact of conversion from prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function*. Am J Transplant, 2011. **11**(9): p. 1861-7.
40. McDevitt-Potter, L.M., et al., *A multicenter experience with generic tacrolimus conversion*. Transplantation, 2011. **92**(6): p. 653-7.
41. Abdulnour, H.A., C.E. Araya, and V.R. Dharnidharka, *Comparison of generic tacrolimus and Prograf drug levels in a pediatric kidney transplant program: brief communication*. Pediatr Transplant, 2010. **14**(8): p. 1007-11.
42. Yann le Meur, et al. *Recommandation de la société française de transplantation sur l'utilisation des génériques des immunosuppresseurs*. 2011 consulté le 05/03/2013 sur : <http://www.transplantation-francophone.org/modules/news/article.php?storyid=73>.

43. Cutler, C., et al., *Generic immunosuppressants in hematopoietic cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2011. **17**(3): p. 285-90.
44. Videla, C. and C. Godoy, *Converting to a generic formulation of mycophenolate mofetil in stable kidney transplant recipients: 1 year of drug surveillance and outcome*. Transplant Proc, 2007. **39**(3): p. 602-5.
45. Uber, P.A., et al., *Generic drug immunosuppression in thoracic transplantation: an ISHLT educational advisory*. J Heart Lung Transplant, 2009. **28**(7): p. 655-60.
46. Sabatini, S., et al., *Drug substitution in transplantation: a National Kidney Foundation White Paper*. Am J Kidney Dis, 1999. **33**(2): p. 389-97.
47. AFSSAPS. *Point d'information sur les actions de l'AFSSAPS concernant les génériques d'antibiotiques par voie injectable*. 2012 consulté le 10/03/2013 sur : [http://ansm.sante.fr/content/download/40496/527662/version/1/file/Point-info\\_120322\\_antibiotiques-injectables-annexe.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/40496/527662/version/1/file/Point-info_120322_antibiotiques-injectables-annexe.pdf).
48. Gauzit, R. and M. Lakdhari, *Generic antibiotic drugs: is effectiveness guaranteed?* Med Mal Infect, 2012. **42**(4): p. 141-8.
49. Zuluaga, A.F., et al., *Application of microbiological assay to determine pharmaceutical equivalence of generic intravenous antibiotics*. BMC Clin Pharmacol, 2009. **9**: p. 1.
50. Vesga, O., et al., *Generic vancomycin products fail in vivo despite being pharmaceutical equivalents of the innovator*. Antimicrob Agents Chemother, 2010. **54**(8): p. 3271-9.
51. Hadwiger, M.E., et al., *Quality assessment of U.S. marketplace vancomycin for injection products using high-resolution liquid chromatography-mass spectrometry and potency assays*. Antimicrob Agents Chemother, 2012. **56**(6): p. 2824-30.
52. Tattevin, P., et al., *Comparison of Six Generic Vancomycin Products for Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Experimental Endocarditis in Rabbits*. Antimicrob Agents Chemother, 2013. **57**(3): p. 1157-62.
53. AFSSAPS. *Lettre aux professionnels de santé "Substitution des dispositifs transdermiques à base de fentanyl"*. 2008 consulté le 03/03/2013 sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/16080/187581/version/2/file/ddl-fentanyl-122008-pharmacien.pdf>.
54. Blakesley, V., et al., *Are bioequivalence studies of levothyroxine sodium formulations in euthyroid volunteers reliable?* Thyroid, 2004. **14**(3): p. 191-200.
55. Blakesley, V.A., *Current methodology to assess bioequivalence of levothyroxine sodium products is inadequate*. AAPS J, 2005. **7**(1): p. E42-6.
56. Bolton, S., *Bioequivalence studies for levothyroxine*. AAPS J, 2005. **7**(1): p. E47-53.
57. Di Girolamo, G., et al., *Bioequivalence of two levothyroxine tablet formulations without and with mathematical adjustment for basal thyroxine levels in healthy Argentinian volunteers: a single-dose, randomized, open-label, crossover study*. Clin Ther, 2008. **30**(11): p. 2015-23.

58. Toft, A., *Bioequivalence of generic preparations of levothyroxine*. Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **71**(4): p. 603; author reply 603-4.
59. Ward, L.S., *[Levothyroxine and the problem of interchangeability of drugs with narrow therapeutic index]*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2011. **55**(7): p. 429-34.
60. AFSSAPS. *Lettre aux professionnels de santé "Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique"*. 2010 consulté le 12/03/2013] sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/26057/344450/version/1/file/lp-100524-Levothyroxine-pharmaciens.pdf>.



# Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



**Benoit QUILLON**

## **La controverse des médicaments génériques à marge thérapeutique étroite et la perception du médicament générique des patients d'officine en Isère**

---

### **Résumé**

Le médicament générique occupe une place de plus en plus importante dans le système de santé Français. En 2012 il a permis d'effectuer plus de 2.4 milliards d'euros d'économie. Comme nous avons pu le voir tout autant que le médicament princeps le médicament générique est soumis à de nombreux contrôles ; la sécurité d'emploi et l'efficacité paraissent tout aussi importantes.

Concernant les médicaments à marge thérapeutique étroite au vu des nombreuses études que nous avons pu voir aucune n'a réellement montré de différences significatives entre princeps et générique. La composante psychologique est apparue comme un des facteurs prépondérants notamment avec le cas des antiépileptiques. Le cas de la lévothyroxine est le seul ayant révélé un suivi plus rapproché ; cela s'expliquant par des doses de principes actifs beaucoup plus faibles de l'ordre du µg. Au sujet des médicaments injectables et notamment de la vancomycine nous avons pu voir que la controverse à son sujet était dû principalement à l'étude d'une seule équipe dont beaucoup d'aspects étaient critiquables et qui a été infirmée par d'autres études beaucoup plus récentes.

Pour finir l'enquête menée auprès des patients d'officine s'est révélée très intéressante et a permis de voir que la perception des médicaments génériques n'était pas si négative qu'on pouvait le penser. Elle a aussi révélé que le pharmacien représentait la première source d'informations sur le médicament générique, mais cependant les questions des patients au sujet des médicaments génériques restent nombreuses (coût, efficacité, rôle des laboratoires, sécurité, fabrication).

Le pharmacien d'officine occupe donc une place centrale d'une part car c'est lui qui est en première ligne pour la délivrance du médicament générique aux patients et d'autre part car il se doit de délivrer l'information nécessaire au patient pour la bonne compréhension et la bonne utilisation du médicament générique. Il ne doit ainsi pas argumenter son explication au patient par le simple fait que « c'est moins cher », « pas de tiers payant si pas de générique », il peut expliquer aux patients tout le processus et l'intérêt que représente le médicament générique. Ainsi les patients s'en trouveront rassurés et comprendront mieux le réel intérêt des médicaments génériques même si il est avant tout économique pour notre système de santé.

---

**Mots clés :** Médicament générique, marge thérapeutique étroite, perception, officine

---

### **Jury :**

Monsieur le Professeur Vincent DANIEL (président du jury)  
Monsieur le Professeur Patrice TROUILLER (directeur de thèse)  
Madame le Docteur Fabienne CARBONI  
Monsieur le Docteur Baptiste CHABOUD

---

**Date de soutenance :** Vendredi 24 mai 2013