HAL
open science

Marché des médicaments génériques : rôle des patients à partir d'une enquête réalisée dans une pharmacie d'officine en Savoie

Jonathan Gréard

To cite this version:

Jonathan Gréard. Marché des médicaments génériques : rôle des patients à partir d'une enquête réalisée dans une pharmacie d'officine en Savoie. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01018085

HAL Id: dumas-01018085

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01018085v1

Submitted on 3 Jul 2014

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.

Université Joseph Fourier GRENOBLE PHARMACIE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2014 N°

MARCHE DES MEDICAMENTS GENERIQUES : ROLE DES PATIENTS A PARTIR D'UNE ENQUETE REALISEE DANS UNE PHARMACIE D'OFFICINE DE SAVOIE

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

Jonathan GREARD

Né le 06 mars 1989 A Chartres (28)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE*

Le : 19 juin 2014 à 18h - salle 109

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Mme le D. Marie JOYEUX-FAURE

Membres

Mme le D. Martine DELETRAZ-DELPORTE

Mme le D. Christine BRUNET

M. le D. Nicolas ZAKAR

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.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=12)

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)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-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)

PROFESSEURS EMERITES (n=2)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=32)

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)
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)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	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)

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

BEDOUCH	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=3)

CHANOINE	Sébastien	Pharmacie Clinique (UF-CHU)
GARNAUD	Cécile	Parasitologie-Mycologie
VAN NOLLEN	**Laetitia**	**Biochimie Toxicologie (HP2-DNTP-BGM)**

MEDAILLE D'OR D'ANNE D'INTERNAT SUPPLEMENTAIRE (n=2)

BERNARD	Delphine	période de 6 mois – novembre 2013 à avril 2014
GAUTIER	Elodie	période de 6 mois – mai 2014 à novembre 2014

ATER (n= 3)

BRAULT Julie	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	ATER	Physiologie-Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS

BEL	Coraline	(01-10-2012 au 30-09-2014)	
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
BOSSON	Anthony	(01-10-2013 au 30-09-2015)	Laboratoire GIN
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
CHRISTEN	**Aude**	(01-10-2013 au 30-09-2015)	DCM
CRESPO	Xenia	(01-10-2013 au 30-09-2015)	LBGE
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Pharmacochimie (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-11-2011 au 31/10.2014)	Laboratoire HP2(JR)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09.2013)	Laboratoire HP2(JR)
OUIDIR	Marion	(01-10-2011 au 30-09-2014)	
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

Professeur Invité

NURISSO	**Alessandra**	(01/11/13 au 31/12/2013))

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

Remerciements

A ma directrice de thèse,

Mme le Docteur Martine Deletraz-Delporte

Maître de Conférences à l'UFR de pharmacie de Grenoble et Pharmacien

D'avoir accepté de travailler avec moi sur ce sujet et d'avoir toujours été disponible et de bons conseils.

Veuillez accepter mes remerciements et mon amitié sincère.

Au Président du Jury,

Mme le Docteur Marie Joyeux-Faure

Maître de Conférences à l'UFR de pharmacie de Grenoble et Pharmacien

De me faire l'honneur d'être le Président du Jury pour ma soutenance de thèse.

Mes hommages.

Aux membres du Jury,

Mme le Docteur Christine Brunet

Médecin généraliste à Albertville (73),

D'avoir accepté avec enthousiasme de participer au Jury de cette thèse.

Mes sincères remerciements.

M. le Docteur Nicolas Zakar,

Pharmacien titulaire à Albertville (73),

De m'avoir pris sous votre aile durant ces six dernières années et de m'avoir tant appris que ce soit au niveau professionnel qu'humain. Encore merci.

A Mme Christelle Melo de Lima,

Maître de Conférences de l'UFR de Pharmacie de Grenoble

Pour m'avoir aidé pour la partie statistique de mon étude. Un grand merci !

A mes parents,

Pour leur soutien, notamment mon papa, qui à chaque fois que je le voyais a été pour moi une réelle bouffée d'oxygène.

A mes frères et sœur, Thomas, Camille, Johnny, Alan,

Pour tous ces moments partagés qui sont trop rares à mon goût.

A toute ma famille,

Pour leur soutien infaillible.

A mes amis du lycée qui se reconnaîtront,

Pour tous ces bons moments passés ensemble mais aussi futurs ! Pour avoir toujours su m'aider dans les moments difficiles.

A mes amis de la promo, notamment Thomas,

Mon binôme de TP qui a su les rendre bien plus drôles !

Au groupe des six Alex, Serge, Charlotte et Maud,

Pour votre amitié, vos encouragements, la Corse, le WESo, la corpo pour certains d'entre vous.

A notre amitié d'aujourd'hui et de demain !

A mes beaux-parents, Christine et René,

D'avoir été pour moi comme une deuxième famille, qui a toujours été là pour m'aider ! Un grand merci à vous.

Au reste de la belle famille,

Qui m'a toujours bien accueillie et que j'apprécie beaucoup.

A toute l'équipe de la Pharmacie Zakar, Marie, Jessica, Nath, Edilia, Lucie, Sophie, Suzanne, Pierre, Nico mais aussi Brigitte,

Pour m'avoir accepté lors de mon stage de première année (il y a déjà 6 ans de cela) et pour m'avoir beaucoup appris durant ces six années. Je vous remercie tous !

A Marion,

Pour arriver à me supporter tous les jours, me conseiller et m'aider dans la vie. Pour m'avoir fait devenir la personne que je suis aujourd'hui.

A nos futurs projets !

Un grand merci à vous tous !

Table des matières

Liste des abréviations……12

Liste des tableaux……..14

Liste des figures……15

Introduction ……..18

1. Généralités sur les médicaments génériques……19

1.1. Définitions…….…19

1.2. Quelles sont les différences entre spécialité de référence et spécialité générique ?...…….…..21

1.2.1. La composition du dossier d'AMM…….21

1.2.2. La protection des médicaments princeps……..23

1.2.3. La différence de prix entre les spécialités génériques et les spécialités princeps…….27

1.3. La bioéquivalence……..29

1.3.1. Les études de bioéquivalence……30

1.3.2. Cas particuliers……..34

1.4. Le contrôle des médicaments génériques……...35

1.4.1. Les inspections des études de bioéquivalence……...35

1.4.2. Les matières premières à usage pharmaceutique……...36

1.4.3. La fabrication des médicaments……37

1.4.4. Le contrôle des produits finis……38

1.4.5. La pharmacovigilance……...39

2. Le marché des médicaments génériques…….40

2.1. Les médicaments génériques en France……..40

2.1.1. L'historique des médicaments génériques en France……41

2.1.2. Le marché des médicaments génériques en France……...44

2.2. Les médicaments génériques en Europe…….49

2.2.1. Le marché des médicaments génériques en Europe……..49

2.2.2. Le cas du Royaume-Uni……50

2.2.3. Le cas de l'Allemagne…….……..51

2.2.4. Le cas des Pays-Bas…….……..52

2.2.5. Comparaison des différentes politiques européennes sur les médicaments génériques……55

2.3. Quelles stratégies pourraient être utilisées en France ?.....57

3. Enquête sur les médicaments génériques réalisée au sein d'une officine à Albertville en Savoie (73)……..……58

3.1. Objectif de l'étude……...58

3.2. Matériel et méthode……....58

3.2.1. Mode de recrutement des patients…….58

3.2.2. Le questionnaire……59

3.2.3. La prescription……..60

3.3. Les résultats……61

3.3.1. Le questionnaire……61

3.3.2. La prescription……...87

3.4. Discussion……..90

3.4.1. Les biais liés à cette étude…….90

3.4.2. Les patients……91

3.4.3. Les connaissances et croyances des patients envers les médicaments génériques…….91

3.4.4. La prise d'information des patients sur les médicaments génériques...93

3.4.5. Les expériences des patients avec les médicaments génériques……...94

3.5. Les perspectives…….97

3.5.1. Liées aux médecins……97

3.5.2. Liées aux pharmaciens……..98

3.5.3. Liées aux patients……..99

Conclusion……..100

Bibliographie……...102

Annexe 1 ……105

Annexe 2 ……106

Serment des apothicaires…….112

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale des médicaments et produits de santé (anciennement AFFSAPS)

ASMA / R : Amélioration du Service Médical Attendu / Rendu

ASC : Aire Sous la Courbe

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPI : Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

Cmax : Concentration maximale en principe actif dans le sang

CNAM : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie

CTD : Common Technical Document

DCI : Dénomination Commune Internationale

EDQM : European Directorate for the Quality of Medicines (Direction Européen de la Qualité des Médicaments).

EMA : Agence Européenne du Médicament

FDA : Food and Drug Administration (Autorité compétente des Etats-Unis d'Amérique)

ICH : International Conference on Harmonisation

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

INPI : Institut National de la Propriété Intellectuelle

NHS : National Health Service (Autorité compétente du Royaume-Uni)

NS : « Non Substituable »

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P4P : Paiement à la Performance

PLFSS : Projet de loi de Financement de la Sécurité Sociale

PSUR : Periodic Safety Update Report (Rapports périodiques de pharmacovigilance)

SMA / R : Service Médical Attendu / Rendu.

TGA : Therapeutic Goods Administration (Autorité compétente australienne)

Tmax : Temps t auquel le principe actif sera à sa Cmax dans le sang

TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité

Liste des tableaux

Tableau 1 : Historique du prix des médicaments génériques.

Tableau 2 : Comparaison des marchés des médicaments génériques en Europe.

Tableau 3 : Comparaison de la politique de quatre pays sur les médicaments génériques.

Tableau 4 : Autres raisons d'un prix moins cher du médicament générique.

Tableau 5 : Les craintes des patients envers les médicaments génériques.

Tableau 6 : Raisons de l'acceptation de la substitution.

Tableau 7 : Raisons du refus de la substitution.

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique de la structure du dossier d'AMM.

Figure 2 : Résumé de la vie des médicaments princeps et génériques.

Figure 3 : Schéma d'une étude de bioéquivalence classique.

Figure 4 : Graphique représentant la concentration sanguine en principe actif en fonction du temps.

Figure 5 : Evolution du volume de médicaments génériques vendu entre 1999 et 2011.

Figure 6 : Répartition du sexe des patients.

Figure 7 : Représentation graphique de l'âge des patients.

Figure 8 : Répartition de la situation professionnelle des patients.

Figure 9 : Lieu de réponse des patients.

Figure 10 : Connaissance de la pathologie par les patients.

Figure 11 : Traitements des patients avec des médicaments génériques.

Figure 12 : Prescription de médicaments génériques par le médecin.

Figure 13 : Différence entre la prescription et l'affirmation des patients concernant la prise de médicaments génériques.

Figure 14 : Différence entre la prescription et l'affirmation des patients concernant la prescription par le médecin de médicaments génériques.

Figure 15 : Représentation graphique des réponses des patients en fonction de l'âge.

Figure 16 : Prix des médicaments par rapport au prix du médicament princeps.

Figure 17 : Les raisons d'un prix moins cher pour les médicaments génériques.

Figure 18 : Comparaison de l'efficacité des médicaments génériques par rapport aux médicaments princeps.

Figure 19 : Comparaison des effets indésirables des médicaments génériques par rapport aux médicaments princeps.

Figure 20 : Lecture de la notice des médicaments génériques par rapport aux médicaments princeps.

Figure 21 : Sources d'informations utilisées par les patients.

Figure 22 : Les sources d'informations les plus sûres.

Figure 23 : Demande de l'avis du médecin traitant concernant les médicaments génériques.

Figure 24 : Acceptation de la substitution.

Figure 25 : Représentation graphique de la répartition des réponses des patients en fonction de leur âge.

Figure 26 : Demande de l'inscription de la mention « Non substituable » par les patients.

Figure 27 : Attitude du patient lors de la substitution.

Figure 28 : Consommation des médicaments génériques.

Figure 29 : Comparaison du ressenti des patients de l'efficacité des médicaments génériques par rapport aux médicaments princeps.

Figure 30 : Ressenti des patients sur les effets indésirables des médicaments génériques comparés aux médicaments princeps.

Figure 31 : Maîtrise de la gestion des médicaments génériques.

Figure 32 : Causes d'une mauvaise gestion des médicaments génériques.

Figure 33 : Type de traitement.

Figure 34 : Représentation du nombre de médicaments par prescription.

Figure 35 : Prescriptions avec au moins une DCI inscrite.

Figure 36 : Présence de la mention « Non substituable » sur la prescription.

INTRODUCTION

Depuis 1999 en France, les pharmaciens ont obtenu le droit de substitution, et aujourd'hui, une boîte de médicaments vendue sur quatre est une spécialité générique.

Les médicaments génériques sont arrivés sur le marché dans les années 1980 et ont connu une forte progression depuis les années 1990, ce qui a permis de réduire considérablement les dépenses de santé.

Néanmoins, beaucoup de polémiques ont lieu autour des médicaments génériques. En effet, les médias et même certains leaders d'opinion, dont des médecins, pointent du doigt les médicaments génériques comme étant des médicaments de moins bonne qualité, parce qu'ils sont moins chers. On entend beaucoup parler de diminution de l'efficacité ou encore de problème de tolérance avec ces médicaments.

De plus, les campagnes de communication mises en place pour augmenter la confiance des patients envers les médicaments génériques ont été trop « simplistes » et souvent menées par des laboratoires pharmaceutiques ce qui a diminué la force de leur impact et la valeur objective de l'information. Ainsi, les leaders d'opinion « anti-générique » ont pu contrer les arguments de ces campagnes et donc rendre les patients plus méfiants envers ces médicaments.

L'objectif de cette thèse est, dans un premier temps, de reprendre les généralités sur le médicament générique (définition, bioéquivalence, prix…). Dans un deuxième temps, nous discuterons de l'évolution des médicaments génériques en France ainsi que de la politique d'utilisation de ces médicaments par nos confrères européens. Enfin, ayant décidé d'axer mon travail sur le patient, utilisateur final des médicaments génériques, j'ai voulu connaître ses croyances et son ressenti envers ces médicaments. Une analyse qualitative des réponses à un

questionnaire distribué dans une officine m'a permis de proposer des pistes permettant non seulement le rassurer, mais surtout de faire en sorte qu'il adhère au maximum à ce traitement.

1. Généralités sur les médicaments génériques :

1.1. Définitions :

Selon l'article L.5121-1 du code de la santé publique (1), est considérée « une 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. (…) Pour l'application du présent alinéa, 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. 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. »

Le médicament de référence est aussi appelé médicament « princeps ».

Il s'agit donc d'un médicament ayant un dosage en principe actif identique au médicament princeps et ayant des propriétés pharmacocinétiques similaires c'est-à-dire bioéquivalencts. Cependant, il peut y avoir des différences dans la composition en excipients du médicament, mais ceci ne doit en aucun cas affecter la bioéquivalence entre la spécialité de référence et la spécialité générique. Ceci doit être prouvé par des études que nous détaillerons plus loin.

NB : Il est à mentionner que les excipients à effet notoire ne sont pas spécifiques des génériques. En effet, ils peuvent être aussi présents dans les spécialités de référence. Les

excipients à effet notoire sont des matières premières pouvant être, dans certains cas, la cause d'intolérance individuelle. On peut prendre l'exemple du lactose, de l'huile d'arachide ou encore de l'amidon de blé, qui peuvent provoquer des réactions allergiques chez certains patients.

Cet article mentionne aussi que les différentes formes galéniques à libération immédiate par voie orale sont considérées comme identiques, mais il faut que les études de biodisponibilité prouvent la similitude des profils pharmacocinétiques des médicaments concernés. On note aussi que le principe actif de la spécialité générique peut être présenté de façon différente (sels différents, énantiomères …), mais celui-ci doit de toute manière prouver sa bioéquivalence avec la spécialité de référence. On peut prendre pour exemple, le périndopril, médicament utilisé dans l'hypertension artérielle. En effet, le Coversyl®, spécialité de référence utilise du perindopril arginine (dosé à 5 mg) tandis que les laboratoires génériques utilisent du perindopril tert-butylamine (qui lui n'est dosé qu'à 4 mg). En effet, les essais de biodisponibilité ont démontré un profil pharmacocinétique similaire pour ces deux produits. En cas de forme différente du principe actif, le demandeur de l'autorisation d'AMM pour son générique doit prouver qu'on peut utiliser cette nouvelle forme sans danger pour les patients (toxicologie, sécurité).

Un groupe générique réunit la spécialité de référence ainsi que les spécialités qui lui sont génériques.

Tous les groupes génériques sont classés dans un répertoire qui est mis à jour régulièrement par l'ANSM (2).

La substitution est l'acte réalisé par le pharmacien lorsqu'il remplace un médicament de référence par une des spécialités qui lui est générique.

1.2. Quelles sont les différences entre spécialité de référence et spécialité générique ?

1.2.1. La composition des dossiers d'AMM :

Le dossier d'une demande d'AMM doit répondre au format CTD mis en place par l'ICH. (3)

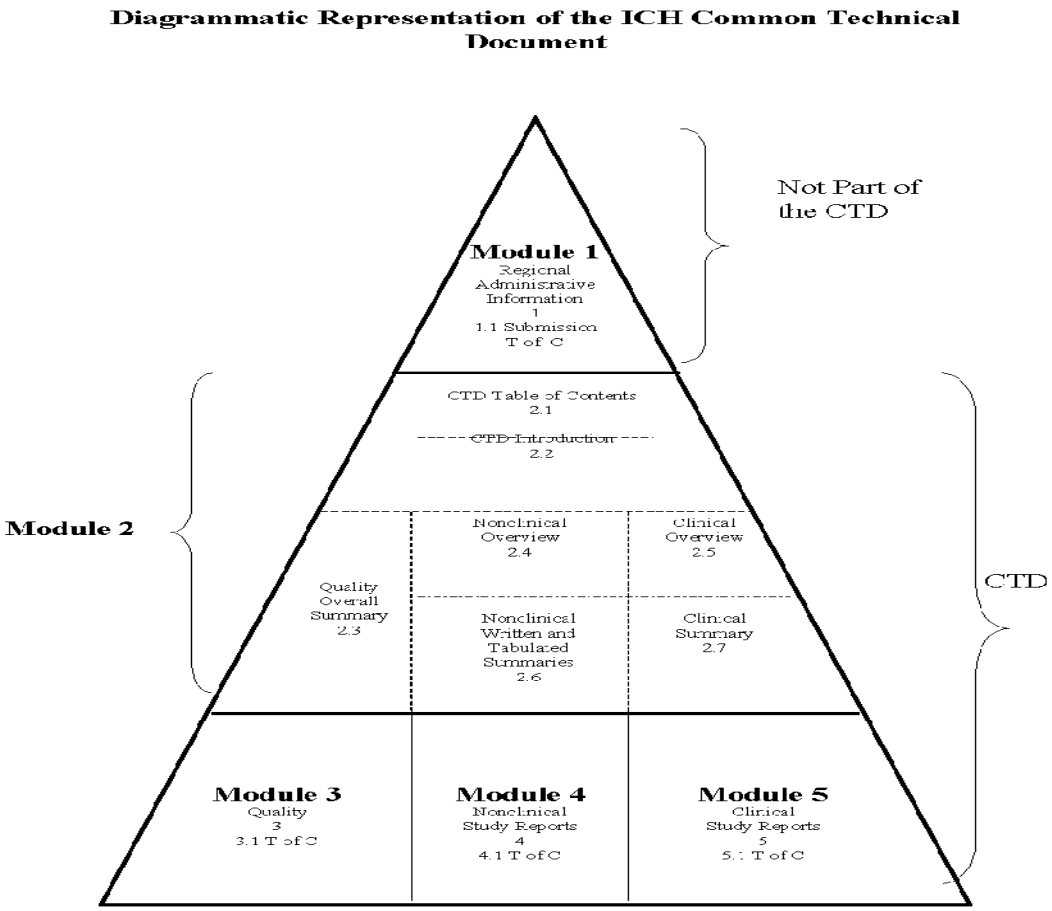

Figure 1 : Représentation schématique de la structure du dossier d'AMM (4)

Ce dossier comporte donc plusieurs modules (3):

- Le module 1 contient les données administratives et scientifiques dont le Résumé des Caractéristiques du produit. Ce module n'est pas commun, ce qui signifie qu'il diffère en fonction des Etats dans lequel le médicament est commercialisé.
- Le module 2 est une synthèse critique des modules 3, 4 et 5.

- Le module 3 décrit toute la partie Qualité du principe actif et du médicament. Ceci signifie qu'on retrouvera dans cette partie le contrôle des matières premières (principes actifs, excipients, articles de conditionnement) et du produit fini. De plus, le demandeur doit mentionner dans ce module le procédé de fabrication utilisé pour produire le médicament, ainsi que les contrôles de « fond » et de « routine ».
- Le module 4 contient les informations sur les études précliniques. Ce module décrit donc la pharmacocinétique et la pharmacologie du médicament, ainsi que la toxicologie de ce médicament. Le dossier d'AMM du médicament princeps est obligatoirement « complet ». Celui du médicament générique est souvent « allégé ». En effet, il est à noter que le module 4 ne nécessite en général qu'une documentation bibliographique pour la demande d'AMM d'un médicament générique, car le principe actif est déjà connu. Seuls la notification d'effets indésirables peuvent amener la réalisation d'études complémentaires.
- Le module 5, quant à lui, concerne les études cliniques nécessaires pour pouvoir prouver son efficacité et sa sécurité d'action chez l'Homme.

  De même, les études cliniques (module 5) ne sont pas obligatoires pour un médicament générique si et seulement s'il y a une étude de bioéquivalence qui a été effectuée, démontrant une même biodisponibilité avec le médicament princeps. (1)

Enfin, les trois premiers modules ne sont pas souvent identiques entre le médicament princeps et le médicament générique. Tout dépend de l'identité du titulaire de l'AMM et de l'origine des matières premières

1.2.2. La protection des médicaments princeps :

Il existe différentes protections des médicaments princeps, que nous allons détailler dans cette partie.

1.2.2.1. Le brevet :

Le brevet permet de protéger l'inventeur en lui procurant l'exclusivité commerciale temporaire de son innovation avec en contrepartie la publication de cette innovation. (3) (5) (6). L'innovation peut porter sur le produit, le procédé de fabrication ou sur l'application thérapeutique.

Pour pouvoir poser un brevet, il faut remplir trois conditions (3) (5) :

- Cette innovation doit être une nouveauté, ce qui signifie qu'elle ne peut pas être comprise « dans l'état actuelle de la technique ». En d'autres termes, il faut que cette innovation soit inconnue pour pouvoir être brevetable ;
- Elle doit avoir une activité inventive, ce qui signifie que pour « un Homme du métier, celle-ci ne découle pas d'une manière évidente en l'état de la technique ». Il faut donc créer une nouvelle activité ou façon de procéder pour que l'innovation soit brevetable ;
- Enfin, l'innovation doit pouvoir être reproductible de manière industrielle.

Cette protection encourage donc l'innovation, et ainsi l'investissement dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments, qui coûte de plus en plus cher (environ un milliard d'euros en moyenne). Ce brevet protège l'innovation durant vingt ans. Dans le secteur du médicament, la phase de recherche et développement dure entre dix à douze ans environ, il reste donc huit à dix ans de commercialisation sous la protection du brevet.

NB : La durée du brevet peut être rallongée de six mois si le demandeur d'AMM réalise une étude pédiatrique pour son médicament (que celle-ci soit positive ou négative) ou fait une demande de CPP au moment de la demande d'AMM.

1.2.2.2. Le Certificat Complémentaire de Protection :

Ce CCP redonne une certaine « réalité » à la protection de l'innovation en accordant une durée de cinq ans maximum à l'expiration du brevet initial. La demande de ce CCP doit être effectuée dans un délai de six mois après l'AMM. Pour pouvoir faire la demande, il faut remplir trois conditions :

- Le médicament princeps doit déjà être protégé par le brevet de base (brevet initial) ;
- Il ne doit avoir qu'une seule AMM en cours de validité ;
- Il ne doit pas avoir déjà eu un CCP.

Il est à noter que le CCP permet de protéger les indications de la première AMM. Si de nouvelles indications sont rajoutées par la suite, celles-ci ne seront pas protégées.

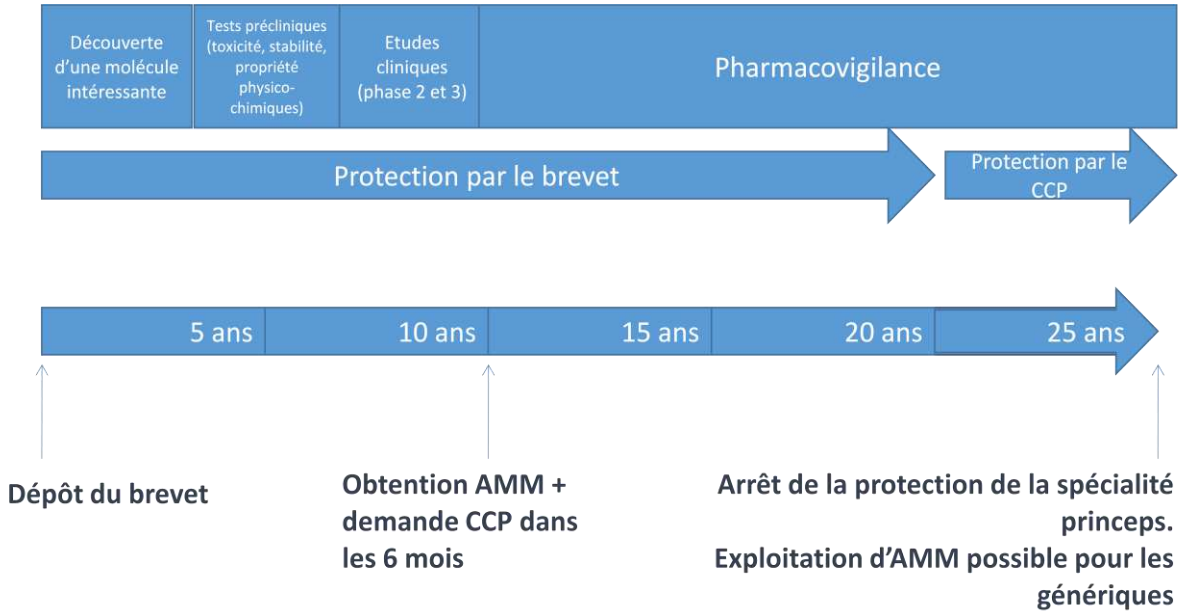

Figure 2 : Résumé de la vie des médicaments princeps et génériques.

1.2.2.3. La notion d'AMM globale :

Le laboratoire titulaire de la première AMM d'un médicament princeps pourra déposer de nouvelles demandes d'AMM pour celui-ci avec notamment de nouveaux dosages et de nouvelles formes pharmaceutiques. Néanmoins, la période de protection du brevet sera calculée en fonction de la première AMM délivrée pour cette molécule, il n'y aura pas d'extension de la protection par le brevet. (3) (6)

1.2.2.4. La marque :

La marque est, selon de la code de la propriété intellectuelle (5) (7), « un signe susceptible de représentation graphique servant à distinguer les produits au service d'une personne physique ou morale ». Les médicaments princeps ont souvent des noms de marque permettant facilement de les reconnaître. Dans le cas contraire, ce sont des noms de « fantaisie ».

La marque peut être renouvelée contrairement au brevet et deux organismes distincts sont concernés par le droit des marques (5) :

- L'INPI qui va vérifier que la marque est bien disponible ;
- L'ANSM qui va penser à la sécurité d'utilisation du médicament par des patients. En effet, deux noms de marque trop proches pourraient amener les patients à confondre deux médicaments, ce qui pourrait être très dangereux en fonction des molécules. L'ANSM peut demander leur modification.

Un même médicament peut avoir plusieurs marques. On peut prendre les exemples du Velmetia® et du Janumet®, qui sont tous les deux une association fixe de sitagliptine à 50 mg et de metformine à 1000 mg. La marque ne protège donc pas la composition d'un produit.

Selon la règlementation relative à la dénomination des spécialités génériques, les ceux-ci doivent soit :

- Etre nommés en DCI, qui est le nom scientifique mondial de la molécule selon l'OMS.
- Avoir un nom de fantaisie suivi du suffixe Gé.

La marque peut protéger l'aspect du médicament (taille, couleur, forme du comprimé par exemple). Depuis le début de l'année 2012, un nouvel article a été inséré dans le code de la santé publique, permettant aux génériqueurs de fabriquer un médicament pouvant prendre la forme du médicament princeps (8). Ainsi, cela permet donc de produire des médicaments ressemblants au médicament princeps et donc de limiter les erreurs de prise de médicaments par les patients.

1.2.2.5. Les médicaments « me too » :

Il s'agit ici d'une stratégie de certains laboratoires pour éviter de perdre des parts de marché (9) (10) . En effet, quand un de leur brevet tombe dans le domaine public, le médicament générique est rapidement mis sur le marché, donc le médicament princeps sera moins vendu. Pour pallier ce problème, les laboratoires font de nouvelles demandes d'AMM pour de nouveaux médicaments ressemblant de très près à un médicament inscrit dans le répertoire des groupes génériques. On peut prendre l'exemple du Mopral® (dont la DCI est l'oméprazole) commercialisé par AstraZeneca. Ce médicament est en fait un mélange racémique de R-Oméprazole et de S-Oméprazole. Or, on sait que le seul S-Oméprazole est actif. Un peu avant l'arrêt du brevet, le laboratoire a sorti l'Inexium® (qui se nomme en DCI Esoméprazole), qui est composé uniquement de l'énantiomère actif. Ainsi, le but est de déporter les prescriptions de Mopral® vers l'Inexium®, pour garder les parts de marché. On peut donc se poser la question de la nécessité qu'un tel médicament soit commercialisé

sachant que l'Oméprazole l'est déjà. Seule l'application du principe fondamental de la liberté de commerce et de l'industrie peut l'expliquer.

1.2.2.6. Les « auto-génériques » :

Quand le laboratoire d'un médicament princeps fabrique son propre générique, on retrouve dans ce cas un auto-générique.

Ceci s'explique par le fait que le laboratoire du médicament princeps fabrique aussi son générique (exemple des laboratoires Pfizer). En ce cas, la formulation est totalement identique au médicament princeps, ce qui rassure les consommateurs.

1.2.3. La différence de prix entre la spécialité princeps et la spécialité générique :

1.2.3.1. Comment est calculé le prix du médicament en France ?

Avant de déterminer le prix d'un médicament, celui-ci doit faire l'objet d'une évaluation de son service médical attendu (première demande) ou rendu (si renouvellement). Des études médico-économiques sont donc réalisées par le demandeur. En cas de SMA ou SMR insuffisant, le produit ne sera pas remboursable. Si le SMA ou SMR est suffisant, l'analyse des documents économiques se poursuivra. La HAS va étudier l'ASMA ou ASMR pour permettre ensuite au CEPS de déterminer le prix du médicament concerné.

Le SMR ou SMA est utiliser pour vérifier l'utilité du médicament. Il va tenir compte du rapport bénéfices/risques, de la gravité de la maladie, de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique et des objectifs du traitement.

L'ASMR permet de « noter » le médicament sur la place qu'il aura dans la stratégie thérapeutique de la pathologie à traiter. En d'autres termes, on regarde ce qu'apporte ce

nouveau médicament par rapport aux traitements existants (11). Cet avis est donné par le comité de transparence de la HAS.

NB : en 2011, seul un médicament a reçu l'ASMR de niveau I (important), un médicament a reçu l'ASMR de niveau III (modéré) et quatorze médicaments ont reçus un ASMR de niveau IV (faible). (12)

Pour déterminer le prix d'un médicament le CEPS tient compte également d'autres facteurs (13) (14) :

- Le prix des autres médicaments de la même classe thérapeutique.
- Le volume des ventes prévu ou constaté.
- Les conditions prévisibles et réelles d'utilisation.

Il est à noter que le prix est négocié entre le CEPS et les laboratoires. En général, le laboratoire fixe son prix en fonction du prix pratiqué chez d'autres pays européens (Royaume-Uni, Allemagne, Espagne et Italie) mais aussi en fonction du coût de la recherche et du développement lié à l'élaboration de ce médicament. Si l'ASMR obtenu est classé entre I et III (ainsi que pour certains classé en niveau IV), le prix proposé sera accepté par le CEPS si celui-ci est cohérent avec les autres pays européens. De plus, il y a une garantie que pendant cinq ans, le prix du médicament ne pourra pas être plus bas que le prix du médicament constaté dans les pays européens voisins. Pour les médicaments ayant un ASMR de niveau IV, certains pourront bénéficier de cette garantie à condition d'avoir des volumes de vente important et des études observationnelles devront être réalisées dans le suivi du médicament par le laboratoire. (13)

1.2.3.2. L'historique du prix des spécialités génériques :

L'intérêt majeur des médicaments génériques est économique. Quand le médicament princeps est remboursable, le médicament générique est automatiquement remboursable. Le laboratoire

titulaire de l'AMM n'a pas à déposer un dossier en vue de l'examen du SMR. Le médicament générique a automatiquement le SMR suffisant. Il reste donc uniquement à fixer son prix.

Date	Calcul du prix en fonction du prix de la spécialité princeps
Jusqu'en janvier 2002	Moins 30%
De Janvier 2002 à Janvier 2006	Moins 40%
De Janvier 2006 à Janvier 2009	Moins 50 % et moins 3% après 24 mois de commercialisation
De janvier 2009 à Janvier 2012	Moins 55% et moins 7% après 18 mois de commercialisation
A partir de Janvier 2012	Moins 60%

Tableau 1 : Historique du prix des médicaments génériques (15).

On remarque une diminution progressive du prix du médicament générique en France. On passe en 10 ans d'un prix étant inférieur de 30 % de la spécialité princeps à un prix aujourd'hui inférieur de 60%. Il est à noter que pour le pharmacien, la marge brute en valeur d'un médicament générique est identique à celle du médicament princeps.

1.3. La bioéquivalence :

On dit que deux médicaments sont bioéquivalents lorsqu'ils ont une même biodisponibilité, ce qui signifie qu'ils doivent avoir des profils pharmacocinétiques superposables (16) (17). En effet, on extrapole le fait que si deux médicaments ont la même « diffusion » en principe actif dans l'organisme, alors l'efficacité sera identique. Comme expliqué plus haut, cette bioéquivalence est exigé pour qu'un médicament puisse être le médicament générique d'une spécialité princeps. J'ai donc décidé de détailler comment sont effectuées les études de bioéquivalence.

1.3.1. Les études de bioéquivalence :

Les études de bioéquivalence sont identiques en Europe. En effet, il existe un référentiel à suivre pour ces études, qui est le Guideline on Investigation of Bioequivalence. (3) (17)

1.3.1.1. Comment se déroule une étude de bioéquivalence ?

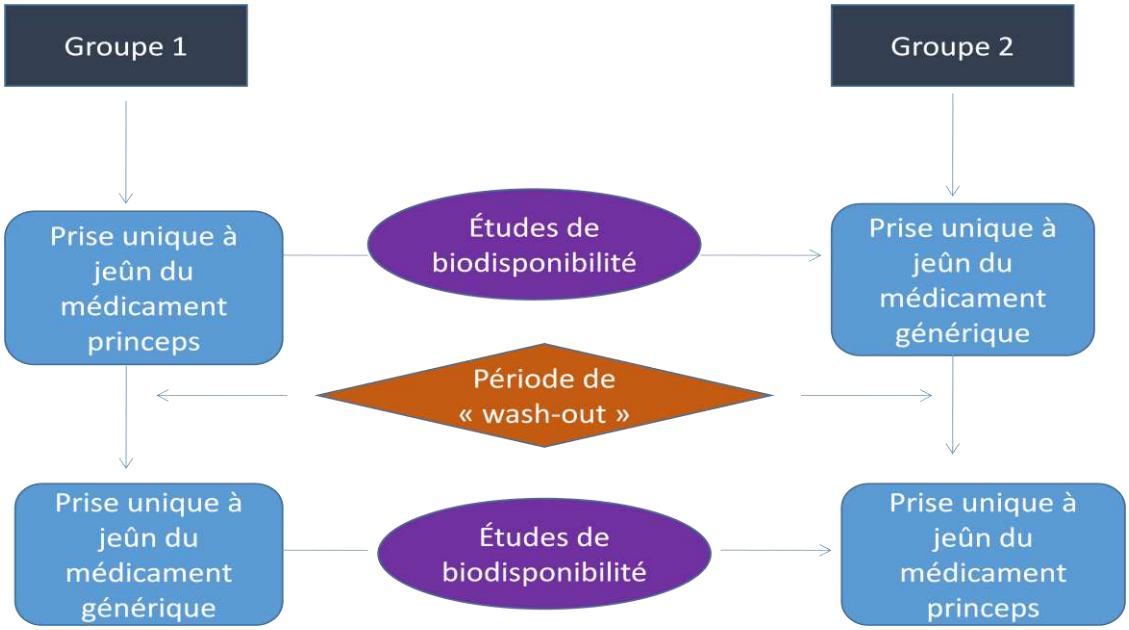

Figure 3 : Schéma d'une étude de bioéquivalence classique.

Comme nous le montre cette figure, une étude de bioéquivalence se déroule sur l'étude de deux populations saines étant statistiquement équivalentes (âge, sexe, poids…). En effet, on préfère étudier des personnes saines pour éviter tout biais lié à l'état pathologique du patient (sauf si des effets indésirables graves liés à la prise du médicament sont attendus. Dans ce cas, nous utiliserons des patients volontaires. Ce sera le cas notamment des médicaments anticancéreux). L'étude de la bioéquivalence se fait en général sur la prise d'une dose unique (si cela est possible) du médicament Princeps pour un groupe et du médicament Générique pour le second groupe. Ensuite, il y a une période de « wash-out », pendant laquelle le médicament absorbé va être éliminé de l'organisme. Cette période est nécessaire pour pouvoir ensuite croiser les groupes cela signifie que le premier groupe va prendre une dose du

médicament Générique et que le second groupe va prendre le médicament Princeps. En effet, on ne doit plus retrouver de trace du premier médicament consommé dans l'organisme avant d'administrer le second médicament. Cette période doit être égale ou supérieure à cinq fois la demi-vie du médicament. On note que chaque sujet est son propre témoin, car il va consommer les deux médicaments l'un après l'autre. Les tests statistiques utilisés vont nous permettre d'en déduire la biodisponibilité des deux médicaments chez un même individu. Ainsi, nous évitons le biais de variabilité interindividuelle. Il faut au moins étudier douze personnes pour que les résultats puissent être interprétés, mais il est conseillé d'avoir au moins cinquante sujets pour pallier les perdus de vue (il s'agit des sujets quittant l'étude avant sa fin pour diverses raisons) et aux « outliners » (les outliners sont les individus présentant des résultats aberrants).

Il est à noter que les « outliners » ne doivent pas être négligés. En effet, il est important de savoir si ce résultat est lié au hasard ou s'il est plus lié au profil de l'individu (insuffisance rénale, fumeur, sportif …).

On peut se retrouver dans des cas où une simple dose ne suffit pas pour l'analyse de la cinétique du médicament. En effet, la concentration sanguine du médicament peut ne pas être assez élevée, et donc ne pas être détectée par les appareils de mesures. On pourra donc dans ce cas, et uniquement dans celui-ci, faire une étude multi-dose.

Il est aussi préférable dans tous les cas de doser la molécule mère, même si ce n'est pas celle-ci qui est active, car la mesure de la concentration maximale en principe actif dans le sang sera plus sensible qu'avec ses métabolites.

1.3.1.2. Les dosages à tester :

Si le médicament de référence a plusieurs dosages, l'étude de bioéquivalence peut se faire sur le dosage le plus fort mais il faut aussi remplir plusieurs conditions :

- Les différents dosages doivent être fabriqués par le même fabricant, sur le même site avec le même procédé de fabrication ;
- La pharmacocinétique de ce médicament doit être linéaire en fonction des dosages. Ceci signifie qu'il existe une proportionnalité entre le dosage du médicament et les données pharmacocinétiques (Cmax, ASC). ;
- La composition qualitative est la même pour tous les dosages ;
- La quantité des excipients reste proportionnelle en fonction des dosages (sauf pour les édulcorants et agents colorants qui sont présents en faible quantité) ;
- Il existe des études de dissolution in vitro qui corroborent toutes les hypothèses citées ci-dessus.

Toutes ces hypothèses doivent être validées pour pouvoir prétendre à une dispense des études de bioéquivalence pour les autres dosages.

1.3.1.3. Les résultats d'une étude de bioéquivalence :

Dans ces études de bioéquivalence, plusieurs critères vont être explorés :

- La Cmax : il s'agit de la concentration sanguine maximale en principe actif.
- L'ASC : L'Aire Sous la Courbe correspond à l'imprégnation du médicament par l'organisme, il reflète l'étendue de l'exposition au médicament.
- Le Tmax : il s'agit du moment auquel le médicament atteint sa concentration maximale dans le sang (Cmax).

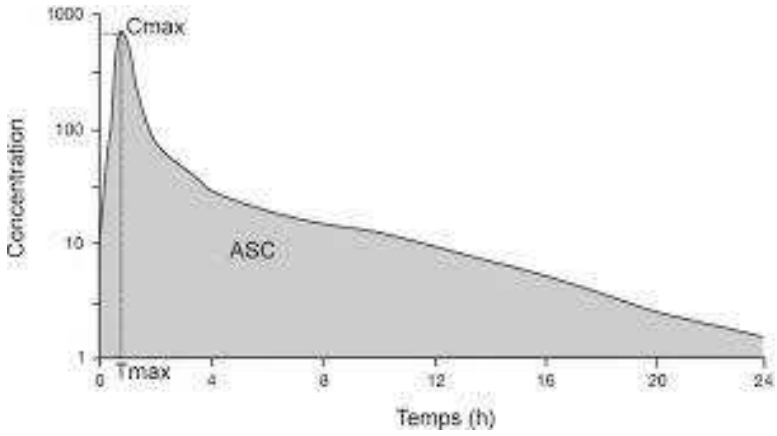

Figure 4 : Graphique représentant la concentration sanguine en principe actif en fonction du temps (18).

Ces paramètres vont donc être statistiquement analysés et vont permettre de prouver la bioéquivalence.

Pour qu'elle soit prouvée, il faut que pour l'ASC et la Cmax, le médicament générique soit compris dans un intervalle de confiance à 90% entre 80 et 125% comparé au médicament princeps.

NB : Il ne faut pas confondre la Cmax ou l'ASC avec la teneur en principe actif compris dans le médicament, qui ne doit pas dévier de plus ou moins cinq pour cent dans tous les cas.

Dans le cas particulier d'une marge thérapeutique étroite (ex : le lévétiracétam qui est un antiépileptique), l'intervalle de confiance à 90% pour l'aire sous la courbe et la Cmax est réduite entre 90% et 111.11%. En effet, ce sont des médicaments nécessitant une surveillance plus stricte du fait du risque d'échappement thérapeutique en cas de sous dosage et du risque de toxicité accrue en cas de surdosage.

1.3.2. Cas particuliers (3):

1.3.2.1. Les comprimés orodispersibles :

Les systèmes orodispersibles sont complexes du fait que le médicament peut être absorbé par la muqueuse buccale, mais aussi par le tractus digestif s'il y a prise d'eau simultanément. Une étude en trois périodes peut être demandée (une avec le princeps avec prise d'eau, une avec le générique avec prise d'eau, une avec le générique sans prise d'eau) dans ce cas.

1.3.2.2. Formes rectales à usage systémique :

Cette forme est dispensée d'études de bioéquivalence si, et seulement si la composition qualitative et quantitative est identique pour les principes actifs et les excipients.

1.3.2.3. Les solutions orales :

Si le générique contient le même dosage en principe actif et qu'il n'y a pas d'excipient susceptible de modifier la pharmacocinétique du principe actif, alors il peut y avoir une dispense d'étude de bioéquivalence. Or si le princeps se présente sous la forme de comprimé et que le générique est une solution orale, il faut dans ce cas obligatoirement une étude de bioéquivalence.

1.3.2.4. Les formes transdermiques et à libération prolongée :

Des études de bioéquivalence sont obligatoires dans ces cas.

1.3.2.5. Les solutions parentérales :

La bioéquivalence est définie par une même biodisponibilité entre le médicament princeps et le médicament générique. Or, dans tous les cas, les solutions parentérales ont une biodisponibilité totale, car il est directement administré dans le compartiment sanguin. Néanmoins, des données doivent être comparées et fournies tels que l'osmolalité, le pH de la solution ou encore l'activité des excipients.

1.3.2.6. Les médicaments d'action locale :

La biodisponibilité se réfère à la disponibilité du principe actif dans le sang. Or, dans le cas des médicaments à usage topique par exemple, il n'y a pas (ou très peu) de passage systémique, donc il ne peut pas y avoir d'étude de bioéquivalence. Seule une étude clinique est appropriée. Par contre, si un passage systémique plus important est présent, alors une étude de bioéquivalence est nécessaire.

En ce qui concerne les collyres, ils sont exemptés d'étude de bioéquivalence si leur composition qualitative et quantitative en principe actif et en excipient est identique.

1.4. Le contrôle des médicaments génériques :

Certains patients ont peur des médicaments génériques, car ce sont pour eux des médicaments de mauvaise qualité, c'est-à-dire moins efficaces mais aussi peu sûrs. C'est pourquoi je détaille dans cette partie les différents contrôles existants concernant les médicaments génériques mais aussi les médicaments princeps. En règle générale, le contrôle des médicaments s'effectuent à plusieurs niveaux (fabricant de matières premières à usage pharmaceutiques, fabricant de médicament, exploitant de médicament, pharmacovigilance…).

1.4.1. Les inspections des études de bioéquivalence :

Selon le rapport de l'IGAS, publié en septembre 2012 sur la politique française du développement des médicaments génériques, les études de bioéquivalence sont rarement effectuées en France ou en Europe (10) (6). En effet, la plupart sont effectuées en Amérique du Nord, en Afrique du Sud et en Inde. Entre dix à quinze études de bioéquivalence sont contrôlées tous les ans et ces inspections sont concentrées sur les sites les plus à risques. En effet, il a été noté plusieurs non respects des référentiels sur certains sites, mais on remarque aussi une nette amélioration de la conduite de ces études de bioéquivalence ces dernières années.

Il est donc extrêmement important de renforcer et de continuer ces inspections sur l'étude de bioéquivalence, qui est le maillon le plus important dans le dossier d'AMM d'une spécialité générique. Il pourrait être intéressant de mettre en place une inspection obligatoire pour toutes les spécialités génériques considérées comme ayant des marges thérapeutiques étroites. De plus, chaque laboratoire génériqueur devrait être contrôlé de façon régulière sur leurs études de bioéquivalence pour permettre ainsi un maintien, voire une augmentation de la qualité des ces études.

1.4.2. Les matières premières à usage pharmaceutique :

Il est à noter que toutes les matières premières à usage pharmaceutique sont contrôlés de la même façon, que celles-ci soit destinées à la production d'une spécialité princeps ou d'une spécialité générique.

1.4.2.1. Le contrôle des matières premières à usage pharmaceutiques :

Il est à noter que les matières premières font l'objet d'un triple contrôle (10).

1.4.2.1.1. Le contrôle en amont par le fabricant :

Dans un premier temps, on retrouve un contrôle par le fabricant avant la production du médicament. Les matières premières sont regroupées par lot de production, et chaque lot doit être contrôlé et doit être conforme aux spécifications du dossier d'AMM avant d'être utilisé pour la production d'un médicament. Si le lot est conforme, on le libère et il peut être utilisé pour la fabrication du médicament. Dans le cas contraire, ce lot ne devra pas être utilisé.

1.4.2.1.2. Le contrôle par l'ANSM :

L'ANSM organise régulièrement des contrôles de matières premières. Lors de la période 2007-2011, 626 lots de matières premières ont été analysés et on note un taux de non-conformité de quatre pour cent. (6)(10)

1.4.2.1.3. Le contrôle par les autorités européennes :

En 2008, un programme coordonné d'inspection des fabricants de matières premières a été mis en place par l'EMA, le TGA et la FDA. (6)

Les procédures de contrôles diffèrent en fonction de la procédure d'obtention de l'AMM (centralisée, décentralisée ou reconnaissance mutuelle). Les résultats de ces contrôles montrent un taux de conformité supérieur à 95%. (10)

1.4.2.2. L'inspection des sites de production des matières premières :

On retrouve dans ce cas plus de dysfonctionnements pouvant être assez graves. Sur la période de 2006-2011, 88 inspections sur site de production ont eu lieu. Les trois quarts de ces inspections ont eu lieu en France, le reste en pays tiers, notamment en Inde et en Chine. On remarque qu'il y a plus de non-conformité dans les pays du Tiers-Monde et que celles-ci peuvent se révéler graves. En effet, on retrouve des cas de contamination par des impuretés mais aussi des cas de falsification (équipement non conforme aux BPF ou manipulation des données pour être conforme).

Il serait intéressant de savoir quelles sanctions sont susceptibles d'être données à ce genre de pratique, car il peut s'avérer dangereux de manipuler des principes actifs non conformes au dossier d'AMM. En effet, certes le fabricant effectue un contrôle physico-chimique du principe actif mais **il ne sera trouvé que ce qui sera cherché**. Ainsi les fabricants peuvent ne pas détecter une contamination.(10)

1.4.3. La fabrication des médicaments :

Le contrôle de la fabrication de médicament permet de vérifier une bonne qualité de ce médicament, mais aussi du respect des BPF. Il est à noter que l'ANSM ne fait pas la

distinction entre médicament générique ou princeps, car un site de production peut à la fois produire des médicaments princeps et génériques. (6)

Il faut savoir que les sites de production de médicaments en France mais aussi dans les pays tiers sont contrôlés au maximum tous les trois ans par l'ANSM. Chaque année, environ trois cents inspections sont réalisées. Elles peuvent être inopinées.

La mondialisation de la fabrication du médicament est une réalité, que ce soit pour les médicaments princeps ou pour les médicaments génériques. Ceci complique la tâche des autorités compétentes pour les contrôles et les inspections notamment dans les pays tiers.

Néanmoins, pour pallier cette complication, une coordination des contrôles a été mise en place dans l'Union Européenne permettant ainsi d'optimiser ce rôle de surveillance.

Concernant les pays tiers (Inde, Chine), une coopération avec les autorités compétentes nationales permettent de recueillir les informations assurant ainsi une qualité du médicament satisfaisante.

De plus, lorsque les fabricants achètent leurs matières premières à usage pharmaceutique dans un pays tiers, les autorités compétentes de ce pays doivent affirmer de manière écrite que le fabricant de matières premières suit bien les BPF et atteste d'une qualité de celles-ci. (10)(19)

1.4.4. Le contrôle des produits finis :

Il faut savoir qu'environ deux cents principes actifs issus du répertoire des médicaments génériques sont contrôlés chaque année.

Entre 2007 et 2011, 1065 médicaments ont été contrôlés, dont 866 étaient des médicaments génériques. On retrouve un taux de non-conformité de 3.2% pour les médicaments génériques et de 2% pour les médicaments princeps.

Il y a eu notamment en 2010 une étude comparative du Plavix® et de ses génériques pour évaluer la qualité de ces derniers. Celle-ci a été réalisée par l'EMA et l'EDQM. Les données ont conclus à une bonne qualité de ces médicaments génériques.(6)(10)

En plus, environ cinquante autres principes actifs sont contrôlés suite à des suspicions d'un défaut de qualité.

On peut donc conclure que les médicaments génériques sont étroitement surveillés par l'ANSM.

1.4.5. La pharmacovigilance :

1.4.5.1. Généralités :

La pharmacovigilance permet de surveiller la tolérance d'un médicament mais aussi l'usage qu'il en est fait par la population après sa commercialisation. L'exploitant d'un médicament a l'obligation de déclarer tous les effets indésirables signalés soit par le patient, soit par un professionnel de santé. Il est à noter que les professionnels de santé ont l'obligation de déclarer tous les effets indésirables au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) soit immédiatement si l'effet indésirable est grave ou de manière périodique si l'effet indésirable est mineur. (6)(10)(20)

Il faut préciser que les patients peuvent déclarer les effets indésirables lié à l'un de leur médicament au CRPV. (21)

Il n'y a pas de distinction entre médicaments princeps et génériques, car sont déclarés les effets indésirables de tous les médicaments.

1.4.5.2. Les PSUR :

Il s'agit de rapports périodiques de pharmacovigilance. Le titulaire de l'AMM doit mettre à jour les données de chacun de ses médicaments périodiquement, en tenant compte des dernières études pouvant être réalisées pour une molécule. (6) (22) (10)

On retrouve dans ces PSUR :

- Un résumé sur les bénéfices et les risques liés à ce médicament ;
- Une évaluation scientifique de la balance bénéfice/risque ;
- Une estimation de la population exposée au médicament en s'appuyant sur les volumes de vente mais aussi le nombre de prescriptions.

Il n'y a pas besoin de PSUR pour un médicament générique sauf si cela est spécifié dans le dossier d'AMM ou s'il n'existe pas de PSUR pour le principe actif.

Par contre, s'il y a besoin, à la suite d'un PSUR, de réaliser des mesures correctives pour un principe actif, cela concerne tous les médicaments contenant ce principe actif.

2. Le marché du médicament générique :

2.1. Les médicaments génériques en France :

Les médicaments génériques ont commencé à se développer à la fin des années 1990, lorsqu'une définition claire a été rédigée dans le code de la santé publique et que le répertoire des médicaments génériques a été créé. Nous allons voir dans cette partie que ceux-ci se sont beaucoup développés jusqu'à aujourd'hui mais qu'il reste encore une large « marge de manœuvre ».

2.1.1. L'historique des médicaments génériques en France.

2.1.1.1. Les obstacles au développement des médicaments génériques (1980-1996).

Les médicaments génériques existent depuis les années 1980, mais de nombreux obstacles ont empêché leur développement. En effet, on retrouvait dans un premier temps un obstacle juridique, car il n'y avait pas de définition précise de ce genre de médicaments. Seule existait la définition communautaire du médicament essentiellement similaire. Une première définition a été énoncée par la commission de la concurrence en 1981 comme étant une « *copie de médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles notamment par la chute des brevets dans le domaine public* ».

On se rend compte que cette définition n'était pas officielle et que le terme « copie » n'était pas clairement explicité. On pouvait se questionner sur la méthode de fabrication de ces médicaments.

Dans un deuxième temps, un obstacle économique entrait en jeu. En effet, les laboratoires pharmaceutiques produisant des médicaments princeps contraient les arguments des personnes « pro-génériques » en pointant du doigt ces médicaments moins chers, qui allaient faire diminuer leur marge et donc diminuer l'innovation de nouveaux médicaments.

2.1.1.2. Les actions ayant permis le développement des médicaments génériques (fin des années 1990).

En 1996, une définition plus claire des médicaments génériques apparaît dans le code de la santé publique (1). On retrouve ainsi le terme de bioéquivalence, mais il faut aussi que les médicaments génériques aient la même composition qualitative et quantitative en principe actif.

De plus, le répertoire des médicaments génériques est crée en 1997 et sa gestion est confiée à l'AFFSAPS (actuellement l'ANSM). Ce répertoire regroupe la spécialité princeps et les spécialités qui lui sont génériques. La CNAM demande donc aux médecins de prescrire plus souvent en DCI à partir de ce moment.

Mais, le développement des médicaments génériques a fait un bond en avant lorsque les pharmaciens d'officine ont eu le droit de substitution en 1999. En effet, les médicaments génériques sont avantageux financièrement pour les pharmaciens, car ils gardent la même marge brut pour un médicament acheté moins cher. De plus, le taux de remise plafond est supérieur pour les médicaments génériques que pour les médicaments princeps. (23) (24)

2.1.1.3. L'essor progressif des médicaments génériques (des années 2000 à aujourd'hui).

Plusieurs actions ont ensuite permis d'augmenter au fur et à mesure les ventes des médicaments génériques (23) (25) :

- Concernant les médecins, on retrouve :
    - une revalorisation de la consultation en 2002 (passage à 20 euros) a été accordée aux médecins et, en contrepartie, les médecins s'engageaient à prescrire au moins 25% de leur prescription en DCI ;
    - La création des CAPI en 2009. Ces CAPI sont signés par des médecins généralistes volontaires et proposent une rémunération en fonction de leur évolution dans certains domaines. On retrouve notamment la prescription dans le répertoire des médicaments génériques ;
    - Suite à l'échec des CAPI, la CNAM a mis en place en 2011 le P4P qui est aussi un contrat facultatif où dans ce cas, le médecin généraliste peut choisir les items qu'il souhaite

développer pour pouvoir être ensuite rémunéré. On retrouve aussi dans ce cas la prescription dans le répertoire des spécialités génériques comme item.

- Concernant les pharmaciens :
    - Depuis 2006, plusieurs accords entre la CNAM et les pharmaciens d'officine ont été signés en demandant à chaque fois d'augmenter au fur et à mesure le taux de substitution (de 70% à aujourd'hui 85%). Il est à noter que c'est seulement depuis 2012 que les pharmaciens peuvent être rémunérés en fonction de leur performance en terme de substitution.
- Concernant les médicaments :
    - Il a été mis en place pour certaines molécules seulement un Tarif Forfaitaire de Responsabilité. Le TFR est fixé donc sur le prix des spécialités génériques et l'assurance maladie ne remboursera pas le dépassement pouvant exister entre le médicament princeps et générique. Ceci signifie donc que si un patient veut la spécialité princeps et que celle-ci est plus chère que le TFR ; il devra payer la différence entre les deux. Cette mesure ne s'applique en général qu'aux spécialités qui sont très peu substituées.
    - En 2006, la CNAM a créé la mesure « Tiers Payant contre Générique ». Cette mesure consiste à pratiquer le tiers payant uniquement si le patient accepte la substitution. Néanmoins, cette mesure ne s'applique pas si le médecin inscrit sur la prescription la mention *« non substituable »*. Si le patient refuse la substitution, il doit payer ses médicaments et se faire rembourser par la suite grâce à une feuille de soin papier établie par le pharmacien, comme ce qu'il se faisait avant l'apparition des cartes vitales. Cette mesure n'était pas réellement suivie par les pharmaciens jusqu'en 2012, quand la CNAM a décidé d'être plus catégorique sur ce point. Les pharmaciens ont vu leurs factures rejetées par l'assurance maladie si le tiers payant a été effectué sur un médicament princeps non substitué et si le taux de substitution de la pharmacie n'est pas bon.

2.1.2. Le marché du médicament générique en France :

2.1.2.1. Evolution de leur développement :

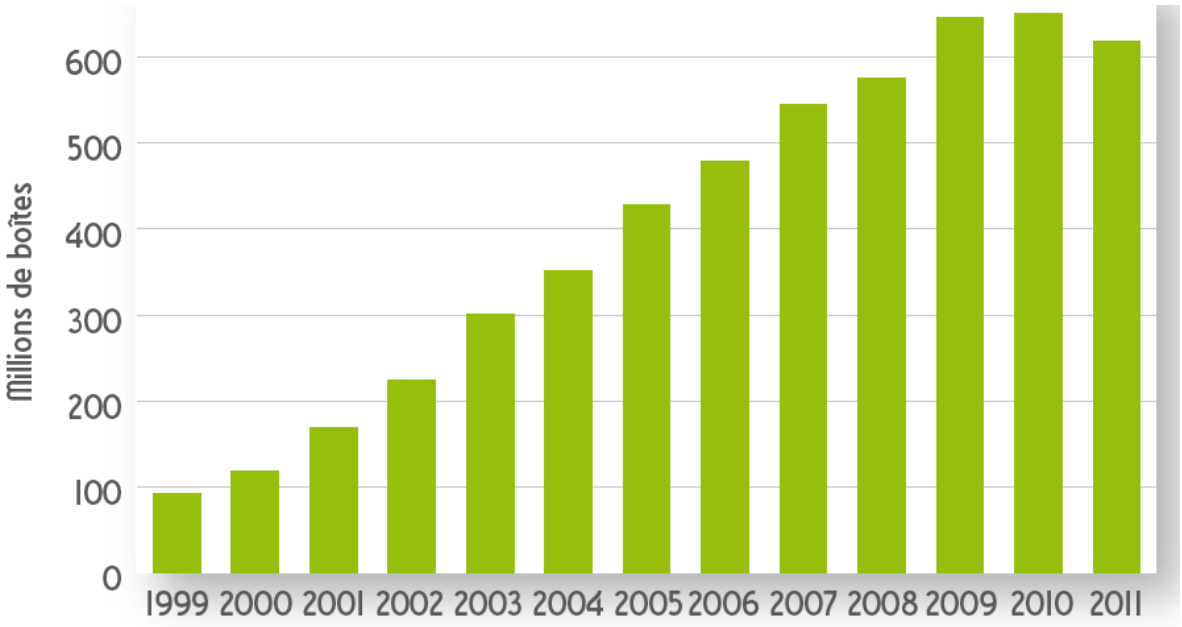

Figure 5 : Evolution du volume de médicaments génériques vendu entre 1999 et 2011. (6)

En 1999, la vente de médicaments génériques représentait 3.4% du marché en volume et seulement 1.8% de part de marché en valeur. Ces parts de marché ont progressivement augmenté jusqu'en 2010. En effet, on retrouve une part de marché à 24% en terme de volume et de 11% en valeur (6) (25). Néanmoins, on a noté un premier recul de la vente des médicaments génériques (23% en volume et 10% en valeur). Plusieurs explications sont possibles (10):

- On note tout d'abord une chute nette du taux national de substitution (on passe de 82% à 72%). Cette diminution de la substitution est due notamment à la perte de confiance du patient envers le système de soins. Les médicaments génériques sont trop perçus comme des médicaments « pas chers » et non pas comme des médicaments « moins chers ». Or, pour les patients, des médicaments pas chers sont des médicaments inefficaces et/ou moins

sécuritaires. On a aussi remarqué une augmentation de la mention « non substituable », ceci a donc diminué le taux de substitution.

- Les médias et autres moyens de communication ont aussi une part de responsabilité dans cette diminution des ventes. En effet, on entend beaucoup parler des médicaments génériques à la télévision, à la radio ou encore dans les journaux. Certaines personnes en ont même écrit des livres ! Les patients sont beaucoup déstabilisés par les médias, qui remettent en cause d'une part leur efficacité, leur tolérance, mais aussi leur sécurité de fabrication. Il est à noter qu'il est très important de prendre en compte l'identité les sources des médias. En effet, on ne peut prouver une hypothèse que par une démarche scientifique valable. On retrouve ainsi dans la base de données PubMed, un article review ayant repris 47 articles comparant l'efficacité des médicaments princeps et des médicaments génériques pour 7 classes différentes de médicaments. Il est conclu qu'il n'existe pas de supériorité d'efficacité pour les médicaments princeps. Cette revue reprend surtout les médicaments utilisés dans les pathologies cardio-vasculaires. (26)

- La primo prescription hospitalière comporte souvent de nouvelles molécules, qui sont donc chères et qui ne sont pas encore inscrites au répertoire des médicaments génériques. Cette primo prescription hospitalière est importante, car en général, elle sera renouvelée par le médecin généraliste en ville. On aura donc un impact sur la vente des médicaments génériques.

- Enfin, les médicaments « me too » jouent un rôle important dans la vente des médicaments génériques. En effet, comme nous l'avons vu plus haut, les médicaments « me too » sont de fausses innovations permettant d'utiliser une molécule connue pour en sortir une nouvelle très proche de l'ancienne. Ceci permet au laboratoire pharmaceutique de garder ses parts de marché, mais va donc limiter la prescription de la spécialité générique.

En conclusion, aujourd'hui, une boîte de médicament sur quatre vendue en France est un médicament générique. Je pense que les parts de marché des médicaments génériques en France vont encore augmenter notamment avec la mesure « Tiers payant contre générique » de la CNAM qui s'est durcie en 2012, mais aussi avec la tombée dans le domaine publique de plusieurs molécules d'ici à 2017. (10)

2.1.2.2. Quelles évolutions pour le médicament générique en France ?

2.1.2.2.1. Liées au patient :

Depuis 2002, les médicaments génériques ont permis d'économiser environ sept milliards d'euros (10), il est donc impensable que les pouvoirs publics arrêtent l'encouragement à l'utilisation des médicaments génériques. Mais il est aussi important de sécuriser au maximum la consommation de tous les médicaments (originaux ou génériques) par le patient. Pour cela, il est important de continuer les inspections des sites où sont réalisées des essais de bioéquivalence et de mettre en place des sanctions graduées pour les laboratoires si les inspections révèlent des erreurs ou/et des dysfonctonnements.

De plus, jusqu'à aujourd'hui, les campagnes d'informations ont été trop simplistes. En effet, ces campagnes montraient les médicaments génériques comme une copie conforme des spécialités princeps, ce qui est faux. En conséquence, la confiance des patients envers les médicaments génériques et les professionnels de santé (notamment les pharmaciens) a été ébranlée. Il serait donc judicieux et intéressant de mettre en place une campagne d'information envers les médicaments génériques qui soit juste. Ceci pourrait prendre la forme d'une feuille format A5, qui contiendrait les informations sur la fabrication des médicaments génériques, mais aussi sur ce qu'est la bioéquivalence en termes simples. Les idées reçues sur les médicaments génériques doivent être réfutées et argumentées pour reconquérir la confiance des patients.

2.1.2.2.2. Liée aux médecins :

Les médecins ont un rôle très important dans l'évolution de la prise des médicaments génériques par les patients, car ce sont eux qui prescrivent les traitements. Ils ont donc le choix de prescrire ou non dans le répertoire, d'apposer ou non la mention « non substituable » sur la prescription.

Une étude, réalisée par IPSOS pour le Leem, montre que sur 503 prescripteurs, seulement cinquante pour cent pense qu' « il n'y a pas de différence d'efficacité entre un médicament et son générique » (27). Cinquante quatre pour cent d'entres eux seulement pense que les médicaments génériques ont permis de réaliser des économies à l'assurance maladie.

On peut donc noter un doute certains des médecins généralistes concernant les médicaments génériques. De plus, quelques médecins (leaders d'opinion) ont remis en cause les médicaments génériques au travers de magazines mais également de livres destinés au grand public sans pour autant citer de sources scientifiques valables. Ceci conduit donc à une augmentation de la méfiance des patients concernant ces médicaments vus comme des médicaments « discount » et dangereux, voire inutiles.

Concernant la mention « Non substituable », deux études ont été réalisées en 2012. La première a été publiée par la caisse nationale de l'assurance maladie. Sur une journée, les enquêteurs ont récupéré près de 19 000 prescriptions délivrées dans plus de 8 200 pharmacies. Ils ont donc procédé à une vérification de chaque prescription et il en découle qu'il y a 4,2 pour cent de mention « Non substituable » à la ligne sur 12 000 prescriptions contenant des médicaments inscrits au répertoire des médicaments génériques. (28)

La seconde étude a été publiée par le Gemme via la société BVA et a été réalisée auprès de deux cent médecins généralistes durant le mois de mars 2012. Elle démontre que les médecins

utiliseraient la mention « non substituable » pour vingt deux pour cent de leurs prescriptions. (29)

On se rend compte qu'il est difficile de comparer ces deux chiffres. En effet, d'un côté, on parle en ligne de médicament, de l'autre, on parle en nombre de prescriptions.

J'ai essayé d'avoir plus d'informations concernant l'étude de BVA pour le Gemme, mais je n'ai pas pu avoir accès à l'étude elle-même.

2.1.2.2.3. Le PLFSS 2014 :

Le projet de loi de financement de la sécurité sociale pour l'année 2014 avait prévu une économie de trois cents millions d'euros sur les médicaments génériques (en diminuant leur prix) (30).

De plus, s'y ajoutait aussi un déplafonnement des remises possibles sur les médicaments génériques (et les médicaments princeps dont le prix public de remboursement est identique à son groupe générique) pouvant aller jusqu'à cinquante pour cent du prix fabricant hors taxe (31).

En contrepartie, les fournisseurs de médicaments génériques des pharmacies d'officines devront déclarer chaque année au Comité Economique des Produits de Santé leur chiffre d'affaires pour chaque spécialité ainsi que toutes les remises, ristournes ou les rémunérations de services versées aux officines suite à l'achat de leurs médicaments génériques. En effet, il existe une certaine opacité sur ces remises « arrières » pouvant exister (10) et l'Etat souhaite éclaircir ce point, tout en augmentant le plafond des remises à cinquante pour cent, ce qui pourrait permettre donc un maintien de la santé économique de l'officine.

Néanmoins, on ne peut pas réellement calculer et prévoir l'évolution de l'économie de l'officine. Il se peut que certaines officines observent une diminution de leur marge liée dans un premier temps à une régulation des remises « arrières » mais aussi dans un second temps à une baisse certaine des prix des médicaments génériques.

2.2. Les médicaments génériques en Europe :

Il est intéressant de faire un tour d'horizon des politiques de gestion des médicaments génériques chez nos confrères européens, pour ainsi essayer de trouver des idées pouvant être appliquées en France.

2.2.1. Le marché des médicaments génériques en Europe :

Nous avons choisis d'étudier les cas du Royaume-Uni, de l'Allemagne et des Pays-Bas. On remarque une forte disparité dans les parts en volume et en valeurs du marché des médicaments génériques en Europe.

Pays	**France**	**Royaume-Uni**	**Allemagne**	**Pays-Bas**
Part de marché en volume (%)	23 %	Supérieur à 60%	74.7 %	Supérieur à 60%
Part de marché en valeur (%)	10.9 %	/	34.7 %	/

Tableau 2 : Comparaison des marchés des médicaments génériques en Europe (10)

2.2.2. Le cas du Royaume-Uni :

Outre-manche, c'est le système des remises sur ristourne qui fonctionne. Il n'y a pas de plafonnement des remises pouvant être appliquées par les laboratoires pour l'achat des médicaments génériques (10). Ainsi, les pharmaciens peuvent avoir de bons prix sur les médicaments génériques, mais en échange, ils doivent en redistribuer une partie à la NHS, qui est l'équivalent de l'assurance maladie en France. Il faut savoir que la rémunération des pharmaciens officinaux au Royaume-Uni se fait via un financement global par la NHS (32).

En pratique, la NHS détermine un prix de vente pour chaque médicament, et c'est au pharmacien de négocier les meilleurs tarifs, pour avoir des bénéfices sur ses médicaments. Plus la remise est bonne, meilleure est sa rémunération (10).

Ce système permet donc d'avoir un déplafonnement des remises pouvant être pratiquées, ceci peut donc conduire à une baisse des prix des médicaments par le biais de la concurrence. De plus, le pharmacien peut faire de bons bénéfices et l'assurance maladie engage moins de dépenses.

Néanmoins, ce déplafonnement des remises et la libéralisation des achats des médicaments génériques peuvent avoir pour conséquence une augmentation des prix des laboratoires. De plus, il y a un risque de délocalisation accrue de la production, permettant ainsi aux laboratoires un coût de production moindre et de meilleurs bénéfices sur ses médicaments qui seront certainement vendus moins chers.

De plus, ce système demande à l'assurance maladie de vérifier toutes les remises ainsi que les bénéfices engendrés par chaque pharmacie, ce qui demande un travail et des moyens extrêmement lourds.

2.2.3. Le cas de l'Allemagne :

Nos confrères allemands utilisent les « jumbos groups » pour la gestion des médicaments génériques. Ces groupes correspondent aux regroupements de plusieurs spécialités princeps et génériques. On identifie trois niveaux de groupes :

- Les groupes de niveau 1 englobent des spécialités ayant le ou les mêmes principes actifs, ainsi qu'une voie d'administration et une biodisponibilité comparable.
- Les groupes sont classés au niveau 2 si le ou les principes actifs des spécialités de ce groupe sont comparables sur les plans pharmacologique et thérapeutique.
- Enfin, les groupes de niveau 3 vont contenir des spécialités ayant une efficacité comparable.

A chaque groupe sera défini un forfait de remboursement et, si le médicament est vendu plus cher que ce tarif, le patient devra régler lui-même la différence.

On remarque, que dans ce cas, nous sommes dans le cadre d'une substitution de médicaments bien plus large qu'en France. En effet, les pharmaciens allemands ont le droit de substituer en passant d'un principe actif à un autre.

Il est à noter que le prix des médicaments est libre et que ce dernier sera automatiquement remboursé par l'assurance maladie sauf :

- Si le principe actif du médicament n'est pas indispensable à la thérapeutique ;
- Les médicaments pour adulte utilisés pour les pathologies mineures (rhume, toux, syndrome grippal…) ;
- Les médicaments à prescription facultative ;
- Les médicaments dont les indications sont pour l'amélioration du confort de la vie (amaigrissement, jambes lourdes…).

Lorsque de nouvelles molécules sortent sur le marché, elles vont être classées en fonction de leur innovation, ceci ressemble beaucoup à l'ASMR. Si celles-ci n'apportent rien de nouveau, elles seront placées dans un jumbo group et remboursées au même forfait de remboursement. Par contre, si elles apportent un intérêt majeur, elles ne seront pas placées dans un jumbo group et l'assurance maladie remboursera le médicament au prix fixé par le laboratoire.

L'avantage de ce système est d'avoir une baisse nette des prix liée à la liberté de fixation du prix de vente par le laboratoire. Si un laboratoire veut garder une bonne pénétration de sa spécialité, il devra baisser le prix de son médicament pour être égal au tarif de remboursement.

Néanmoins, le reste à charge sera plus élevé pour le patient allemand comparé au patient français, on peut donc se poser la question de l'égalité de l'accès aux soins.

2.2.4. Le cas des Pays-Bas :

Leur politique de gestion des médicaments est assez originale. En effet, ce sont les assureurs qui en 2006 ont décidé de se grouper pour lancer des appels d'offre aux laboratoires pharmaceutiques. Celles-ci ont permis de diminuer le prix des médicaments lié à la concurrence. Parmi les offres proposées, les assureurs déterminent les « marques préférées ». Il s'agit des médicaments dont le prix de vente est au maximum supérieur à 5 % au prix le plus bas de la liste des prix. Seules les « marques préférées » seront remboursées par les assureurs.

Il faut savoir que les appels d'offres sont répétés tous les six mois, ce qui signifie qu'une marque qui était dite « préférée » ne le soit plus six mois après.

Deux critères sont pris en compte lors des appels d'offres :

- Le prix : c'est le critère essentiel permettant aux assureurs de diminuer les dépenses de santé ;
- La capacité du fabricant à fournir le pays : en effet, seule sa marque sera remboursée pendant six mois, ce qui signifie qu'il va devoir fournir tout le pays pendant au moins six mois. Il est à noter que si le fabricant n'arrive pas à fournir les pharmacies, il sera écarté lors des prochains appels d'offre.

Certes, cette méthode a permis de réaliser des économies notables, on retrouve néanmoins plusieurs inconvénients.

Tout d'abord, on retrouve un certain nombre de rupture de stock, car les fabricants n'ont pas la capacité de fournir la demande. Ainsi, beaucoup de patients se voient délivrer des médicaments qui ne sont pas des « marques préférées » non par choix mais à cause des ruptures de stock.

Cette rupture de stock est liée à trois phénomènes :

- Les appels d'offre permettent d'avoir des prix extrêmement bas, ceci a pour inconvénient d'avoir des laboratoires travaillant à « flux tendu », c'est-à-dire qu'ils ont un stock très bas.
- Les fabricants qui n'ont pas été retenus par les appels d'offre se retirent du marché, et n'ont donc pas le stock nécessaire pour pallier les produits manquants.
- Les délais de fabrication restent incompressibles. Plus la rupture de stock est grave, plus il y a une augmentation du délai de livraison (celui-ci pouvant atteindre douze semaines pour une « marque préférée »).

Le deuxième inconvénient de ce système d'appels d'offre est d'avoir une rotation des fournisseurs. En effet, les appels d'offres sont répétés tous les six mois, le patient peut donc être traité avec une marque différente tous les six mois. Ceci va à l'encontre de la sécurité d'administration des médicaments pour le patient (notamment les patients âgés). Le pharmacien doit à chaque fois modifier sa marque et être très à jour sur les marques préférées.

Enfin, cette méthode tire tellement les prix des médicaments au plus bas que les laboratoires délocalisent leur production de médicament pour avoir un moindre coût de production.

2.2.5. Comparaison des différentes politiques européennes sur les médicaments génériques :

	France	Allemagne	Royaume-Uni	Pays-Bas
Droit de substitution	Obligatoire et uniquement pour une même DCI sauf mention expresse du médecin ou refus du patient (application de la règle du tiers payant contre générique)	Elargie à d'autres molécules faisant parti du même « jumbo group ». Le médecin doit apposer son accord sur la prescription pour la substitution.	Non. Si une ordonnance est prescrite en DCI, le pharmacien donne le générique qu'il veut. Si elle est rédigée en nom de marque, il doit s'y conformer.	Possibilité uniquement pour la même DCI et ayant accord du médecin et en informant le patient.
Prix de vente des médicaments	Fixé par le CEPS.	Libre, mais peut ne pas être entièrement remboursé (si prix supérieur au forfait de remboursement du jumbo group).	Contrôlé par la NHS.	Fixé par les appels d'offre
Remises possibles sur l'achat des médicaments génériques	Aujourd'hui : 17% A partir de 2015 : 50 %	Impossibilité de négocier des remises par le pharmacien. Par contre, possibilité de négocier les tarifs entre les laboratoires et l'assurance maladie.	Déplafonnement des remises. En contrepartie, une partie des bénéfices engendrés par l'achat des médicaments génériques sera reversée à la NHS.	Le pharmacien ne participe pas à l'achat des médicaments génériques, les assureurs négocient eux-mêmes les prix des médicaments sans plafonnement de remises.

Incitations à la prescription en DCI.	Incitations financières via le P4P (paiement à la performance).	Budget limité pour les prescriptions par prescripteur.	Incitation nommé « generic prescribing » permettant aux pharmaciens de délivrer des spécialités générique	/
Incitations à la dispensation des spécialités génériques.	Rémunérations si bon taux de substitution. Obligation de substituer. Pénalités financières peuvent être mises en place.	Obligation des pharmacies de délivrer une des trois spécialités les moins chères.	Incitations financières lors de la négociation à l'achat des médicaments génériques. Une partie de la remise revient au pharmacien. Il a donc intérêt à vendre le médicament ayant une remise maximale.	/
Incitation à la prise des spécialités génériques par les patients	Mesure tiers-payant contre générique.	Le patient devra régler la différence s'il refuse le médicament générique. Cette différence ne sera pas remboursée (équivalent du TFR).	/	Si les patients achètent une marque non préférentielle, ils devront régler la différence entre son prix et celui de la marque préférentielle.
Décote du prix des médicaments génériques par rapport au princeps	- 60 % du prix fabricant hors taxe	/	/	/

Tableau 3 : Comparaison de la politique de quatre pays sur les médicaments génériques (10).

Dans le tableau ci-dessus, on remarque des différences notables quant à la manière d'opérer pour engendrer des économies. On remarque qu'on retrouve surtout une incitation financière (positive ou négative) des différents acteurs pour augmenter la pénétration des médicaments génériques.

En effet, certains procédés sont positifs comme l'exemple du Royaume-Uni et le système de remises sur ristournes. Grâce à ce système, le pharmacien fait du bénéfice et l'assurance maladie dépense moins.

Néanmoins, certains systèmes vont obliger les patients à consommer des médicaments génériques pour éviter d'avoir un reste à charge. Ce sont le cas de l'Allemagne et des Pays-Bas. Le problème, dans ce cas, est de se poser la question de l'égalité de l'accès aux soins..

2.3. Quelles stratégies pourraient être utilisées en France :

Je pense que les systèmes des Pays-Bas et de l'Allemagne ne sont pas utilisables.

En effet, la politique des Pays-Bas amène plusieurs problèmes, notamment les ruptures de stock incessants et le changement périodique des marques de médicaments, ce qui peut perturber les patients français.

Ensuite, le cas de l'Allemagne est un peu différent. Il est intéressant si on l'utilise avec parcimonie. En effet, je pense qu'il est important de respecter la prescription du médecin en dispensant la molécule prescrite. Ensuite, je pense que laisser le reste à la charge des patients pourrait être une solution pour les patients n'ayant pas d'arguments majeurs à ne pas consommer de médicaments génériques. Je pense qu'il est important de ne pas substituer dans certains cas (risque allergique, diminution de l'efficacité après vérification par le médecin).

Enfin, je trouve le système anglo-saxon plus intéressant. En effet, il est gagnant-gagnant pour les pharmacies et l'assurance maladie. Le plus difficile est de trouver comment mettre en place un tel système en France.

3. Enquête sur les médicaments génériques réalisée au sein d'une officine à Albertville en Savoie (73) :

3.1. Objectif de l'étude :

L'objectif principal de cette enquête est de déterminer et classer les problèmes et inquiétudes des patients envers les médicaments génériques. Notre but est de trouver comment rassurer le patient et le « réconcilier » avec les médicaments génériques. Cette étude nous permettra aussi d'évaluer l'état de connaissance des patients envers les médicaments génériques.

3.2. Matériel et méthode :

Pour étudier l'opinion des patients sur les médicaments génériques, j'ai rédigé un questionnaire et analysé en même temps la prescription présentée par les patients à l'officine.

3.2.1. Mode de recrutement des patients :

Le questionnaire a été mis en place uniquement dans une pharmacie à Albertville en Savoie. Pour des raisons d'objectivité et de similarité dans la délivrance du questionnaire, je suis le seul de l'équipe officinale à avoir donné les questionnaires aux patients.

J'ai ciblé pour mon travail tout patient venant à l'officine avec une prescription.

Je n'ai inclus dans mon étude que les patients présentant une prescription ayant au minimum un médicament inscrit au répertoire des médicaments génériques. Les patients pouvaient le remplir soit sur place soit chez eux et dans ce cas me le rendre par la suite.

3.2.2. Le questionnaire :

J'ai rédigé un questionnaire qui comporte quatre parties :

- Les généralités (âge, sexe, profession…) ;
- La connaissance sur les médicaments génériques ;
- L'information concernant les médicaments génériques ;
- Les expériences antérieures liées au médicament générique.

J'ai divisé mon questionnaire ainsi, car selon un article paru dans la Revue Médicale Suisse, le ressenti et les attitudes liées au patient envers les médicaments génériques sont issus de trois thèmes (33) :

- Les connaissances et les croyances sur les médicaments génériques du patient et de l'entourage ;
- La relation avec les professionnels de santé ;
- Les expériences liées aux médicaments génériques.

C'est donc à partir de ces trois thèmes que le patient va construire sa propre opinion des médicaments génériques. Ainsi, dans mon questionnaire, on peut retrouver ces trois thèmes. En effet, la relation avec les professionnels de santé est insérée dans la partie « Informations sur le médicament génériques », qui est la partie où je recueille par quels moyens les patients s'informent sur les médicaments génériques.

Ce questionnaire a été lu par plusieurs étudiants en pharmacie, ainsi que par mon directeur de thèse, ce qui a permis quelques ajouts et modifications sur le fond du sujet.

Ensuite, celui-ci a été testé sur cinq personnes correspondant au type de population cible, permettant ainsi de vérifier la qualité des questions mais aussi d'éviter l'ambigüité des items

ou des questions. Ceci a donc permis à nouveau de modifier certaines propositions mais aussi certains mots, qui étaient trop spécifiques pour être compris par une personne n'appartenant pas au le monde de la santé.

Lorsque les patients emmenaient le questionnaire chez eux, je leur demandais de répondre eux-mêmes selon leur connaissance et leur opinion et de ne pas aller chercher des renseignements avant, pour éviter ainsi un biais dans les réponses des patients, mais je n'ai mis en place aucun moyen de contrôle.

Les patients répondaient au questionnaire sans aide de ma part pour éviter d'orienter leurs réponses. Ceci permettait donc d'éviter un biais d'information.

J'ai traité les données avec le logiciel Excel 2007 et réalisé deux tests statistiques grâce au logiciel R et à l'aide apportée par une enseignante en statistiques.

3.2.3. La prescription :

J'ai trouvé intéressant de lier la prescription aux réponses faites aux questionnaires pour ainsi comparer les données et vérifier l'état de connaissance des patients : est-ce que la définition du médicament générique est claire pour les patients ?

Ainsi, je photocopiais la prescription tout en la rendant anonyme. Par la suite, j'attribuais un numéro au questionnaire et à la prescription pour pouvoir les relier. Ainsi, j'ai pu interpréter les résultats de mon questionnaire tout en m'appuyant sur la prescription.

Il est à noter que pour les résultats des prescriptions, je n'ai pas pris en compte les dispositifs médicaux. Je me suis axé uniquement sur les médicaments.

3.3. Les résultats :

3.3.1. Le questionnaire :

3.3.1.1. La population :

Sur les cent neuf questionnaires distribués, quatre vingt trois patients ont répondu entre le 13 janvier 2014 et le 22 février 2014.

3.3.1.1.1. L'environnement de l'officine :

L'officine dans laquelle a été diffusé ce questionnaire se trouve dans la rue principale du centre ville d'Albertville. Il s'agit d'une pharmacie de taille moyenne avec un espace de vente assez grand. Deux autres pharmacies se situent dans la même rue, à quelques centaines de mètres.

La patientèle de cette pharmacie est fidèle et est composée majoritairement de personnes de plus de soixante ans.

Plusieurs médecins se situent non loin de la pharmacie, mais ne sont pas dans la même rue.

3.3.1.1.2. Sexe des patients et âge moyen :

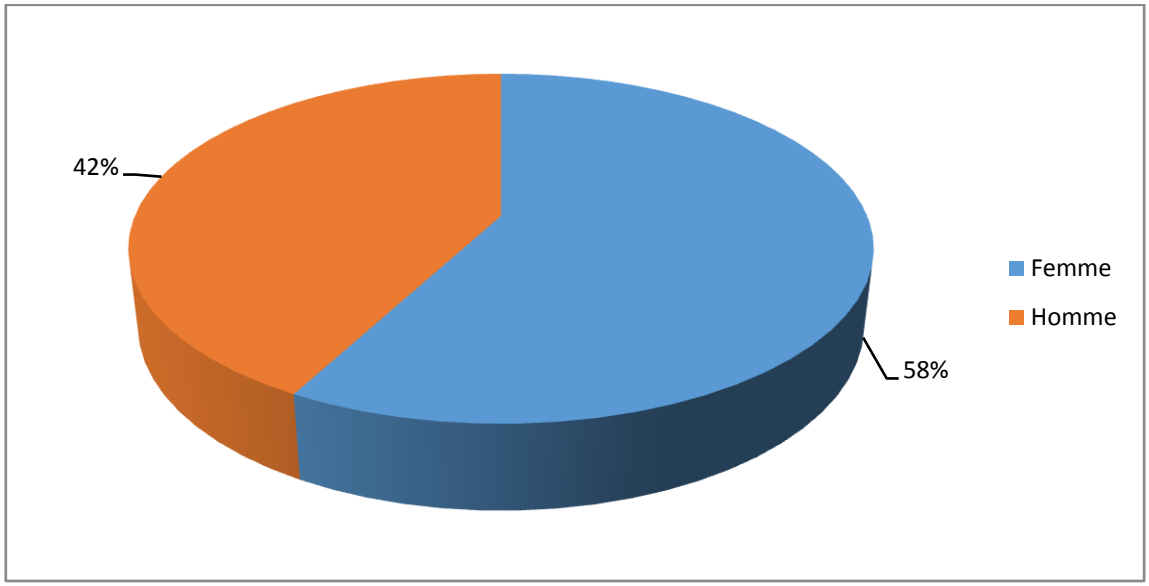

Figure 6 : Répartition du sexe des patients

On remarque que l'on a un peu plus de femmes que d'hommes.

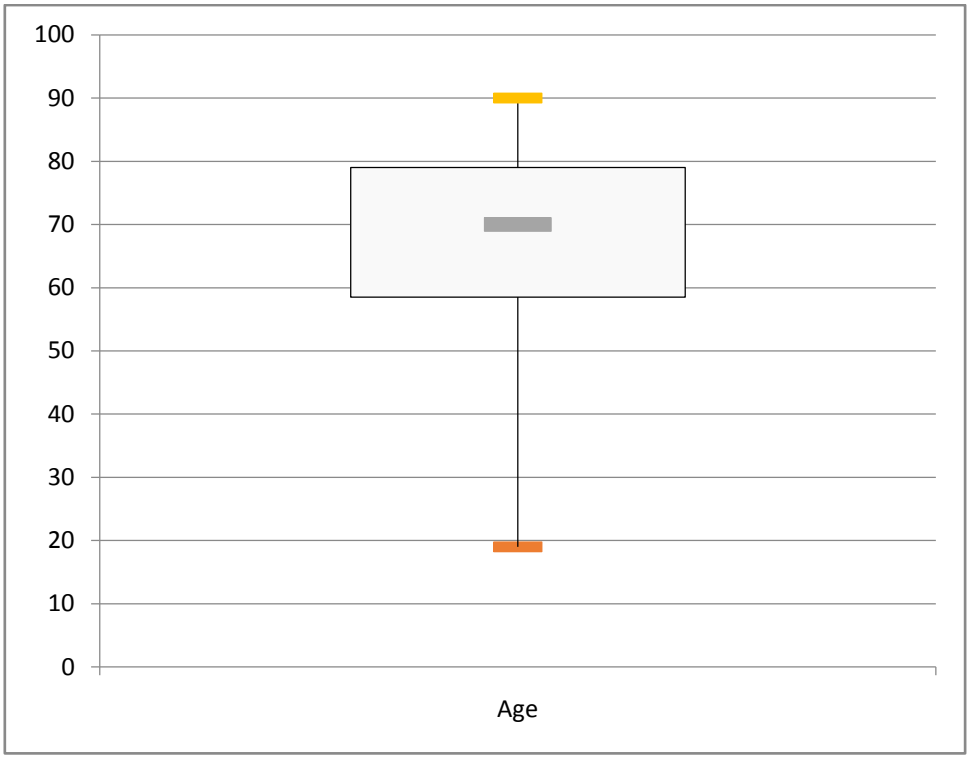

Figure 7 : Représentation graphique de l'âge des patients.

Grâce à ce graphique, on s'aperçoit tout de suite qu'on a une population assez âgée. En effet, la moitié de l'effectif a plus de 70 ans, et on retrouve un âge moyen de soixante six ans avec un écart-type de douze.

3.3.1.1.3. Situation professionnelle des patients :

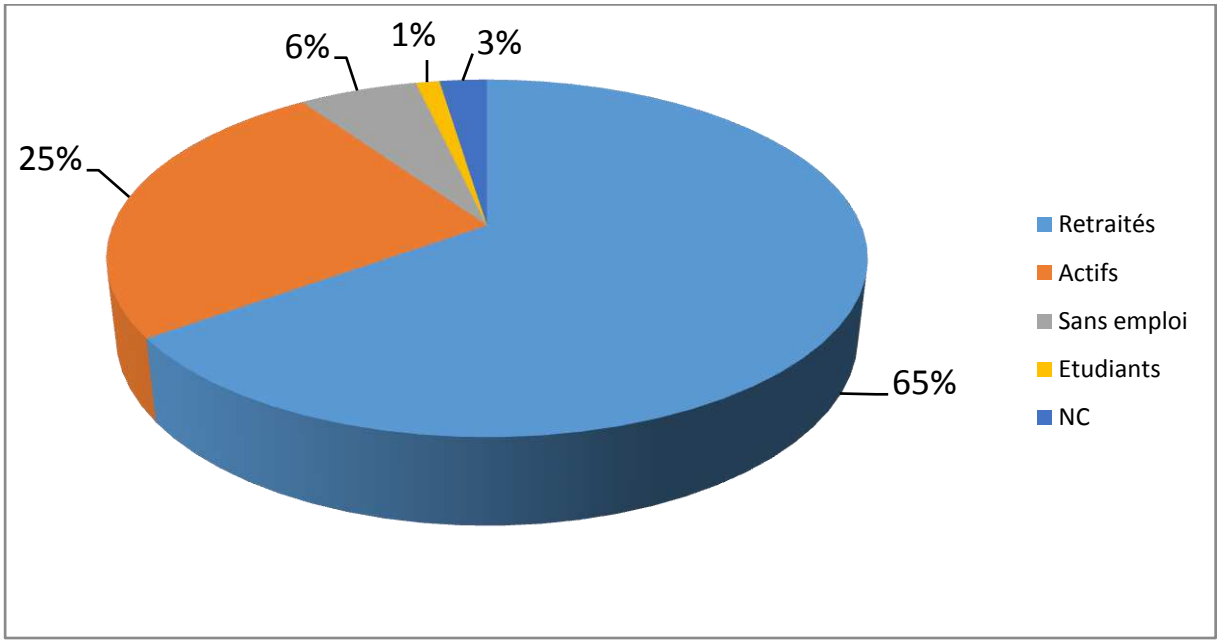

Figure 8 : Répartition de la situation professionnelle des patients.

On remarque que l'on a une patientèle composée à environ soixante dix pour cent de retraités.

Un quart des patients appartient à la population active.

3.3.1.1.4. Lieu de réponse au questionnaire par les patients :

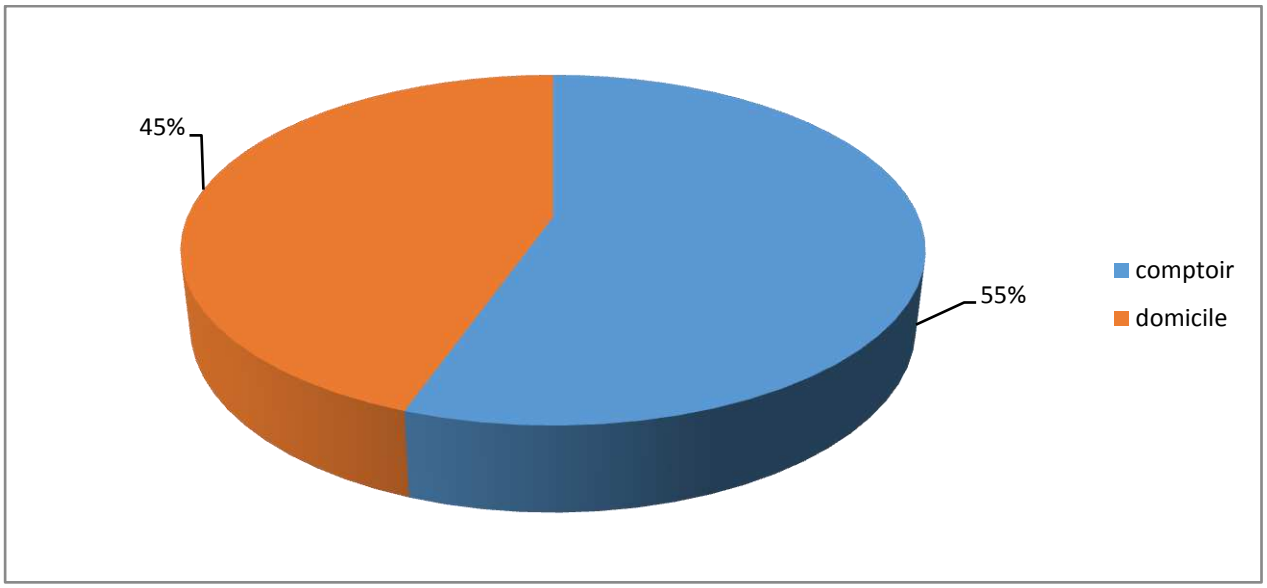

Figure 9 : Lieu de réponse des patients

On remarque que l'on a à peu près autant de patients qui ont répondu au comptoir que chez eux.

3.3.1.1.5. Connaissance de la pathologie par le patient :

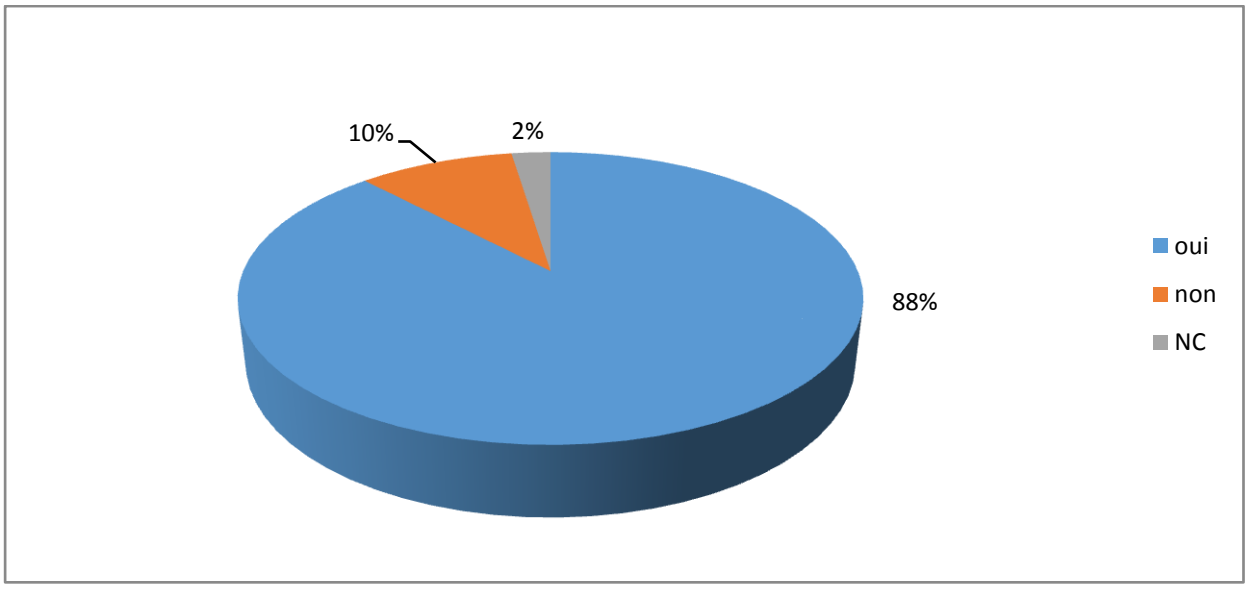

Figure 10 : Connaissance de la pathologie par les patients.

On remarque que neuf patients sur dix affirment connaître leur pathologie.

3.3.1.1.6. Traitement des patients par des médicaments génériques :

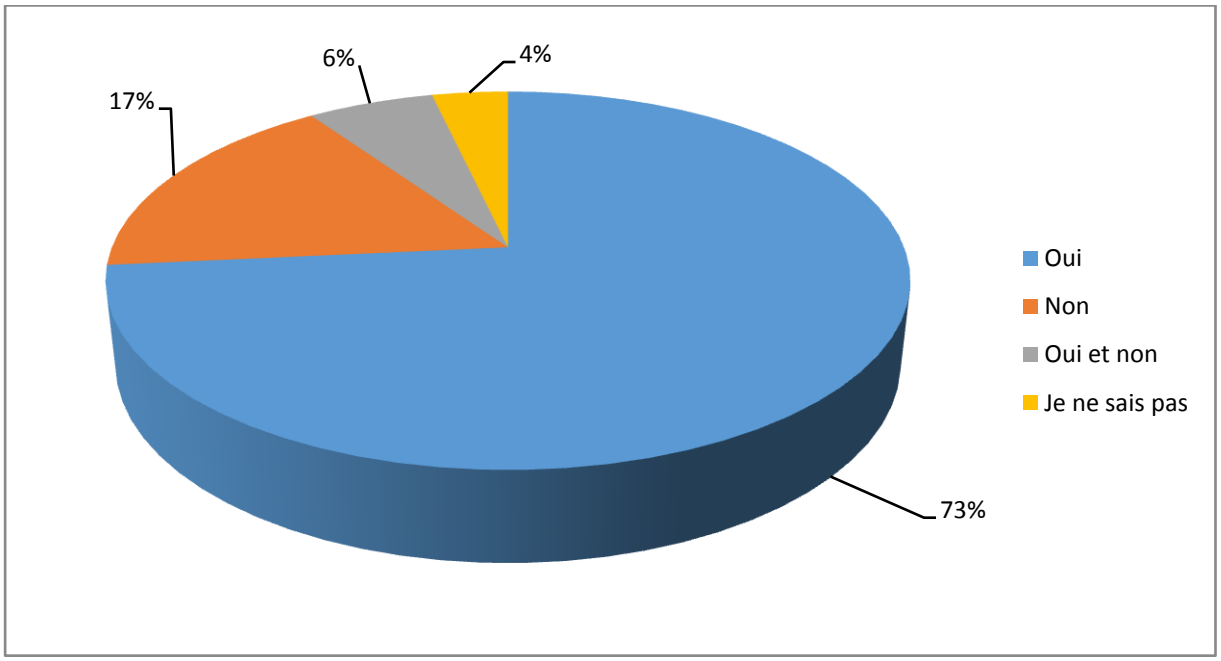

Figure 11 : Traitements des patients par des médicaments génériques.

On remarque qu'environ quatre vingt pour cent des patients affirment être traités par des médicaments génériques. Seulement quatre pour cent des patients affirment ne pas savoir s'ils sont traités par des médicaments génériques.

3.3.1.1.7. Médicaments génériques prescrits par le médecin :

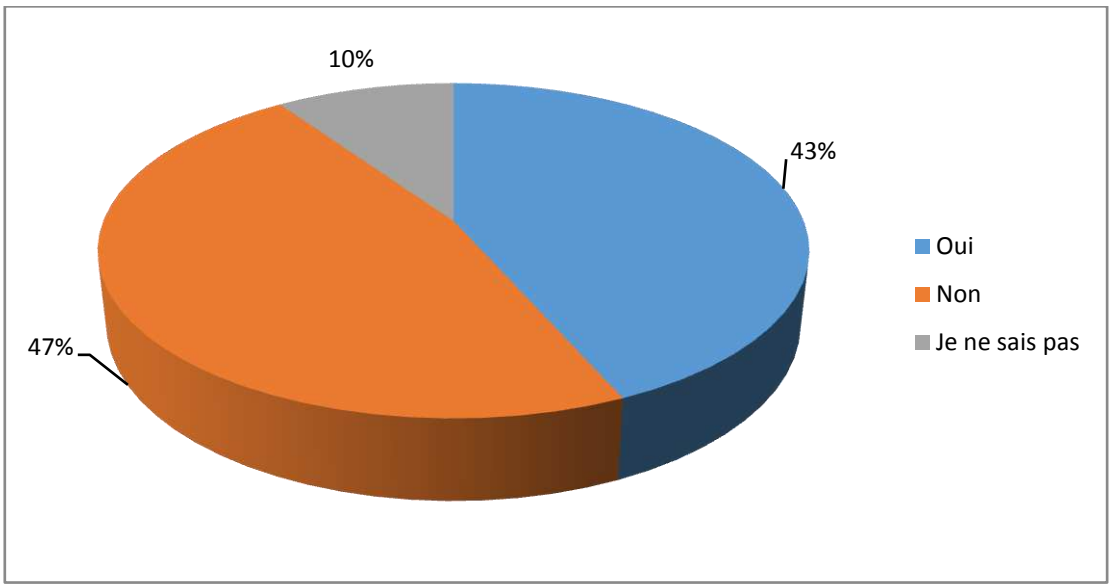

Figure 12 : Prescription de médicaments génériques par le médecin.

Environ la moitié des patients pensent que leur médecin ne prescrit pas de médicaments génériques. Dix pour cent des patients ne savent pas si le médecin leur prescrit des médicaments génériques.

3.3.1.2. Connaissances et croyances des patients sur les médicaments génériques :

3.3.1.2.1. Comparaison de la prescription et de l'avis des patients :

3.3.1.2.1.1. Traitement contenant des médicaments génériques :

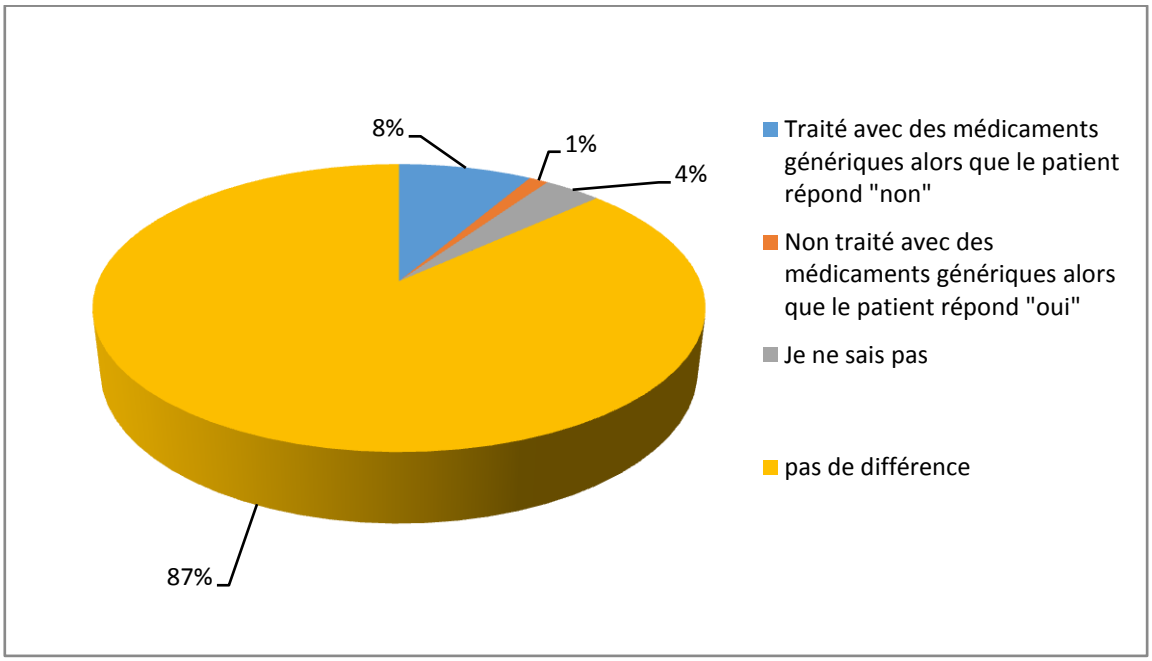

Figure 13 : Différence entre la prescription et l'affirmation des patients concernant la prise de médicaments génériques.

On remarque qu'environ neuf patients sur dix ont répondu en cohérence avec leur prescription.

3.3.1.2.1.2. La prescription de médicaments génériques :

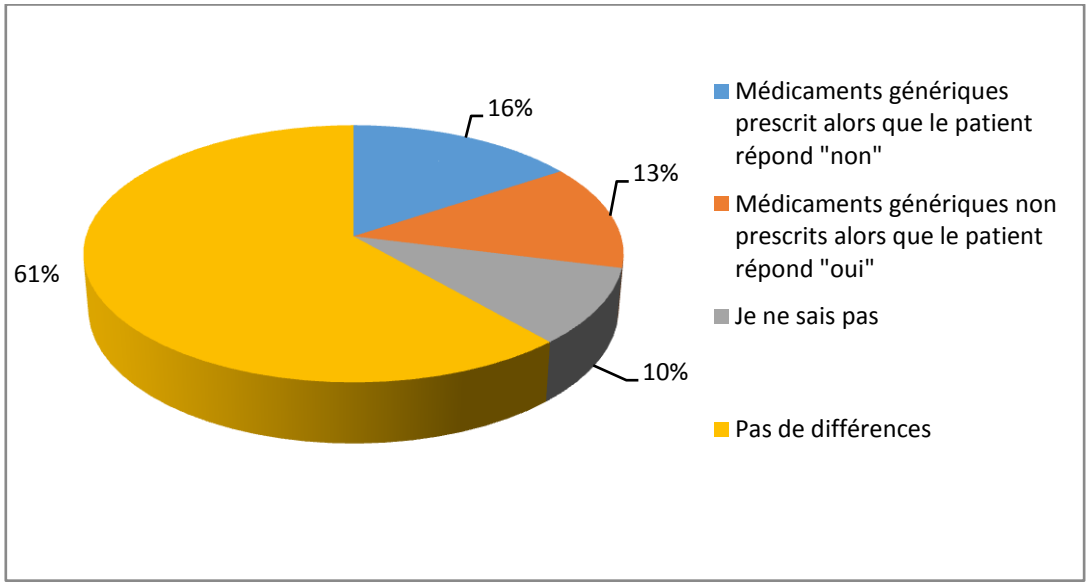

Figure 14 : Différence entre la prescription et l'affirmation des patients concernant la prescription par le médecin de médicaments génériques.

On remarque dans ce cas que seulement soixante pour cent des patients ont répondu en cohérence avec la prescription.

J'ai voulu savoir s'il existait un lien entre l'âge et la connaissance du patient concernant la prescription de médicaments génériques par le médecin. J'ai pour cela effectué un test de Kruskall Wallis, qui permet de comparer une variable quantitative telle que l'âge avec une variable qualitative (connaissance du patient) dans des conditions non paramétriques. J'ai utilisé un risque d'erreur de 5%.

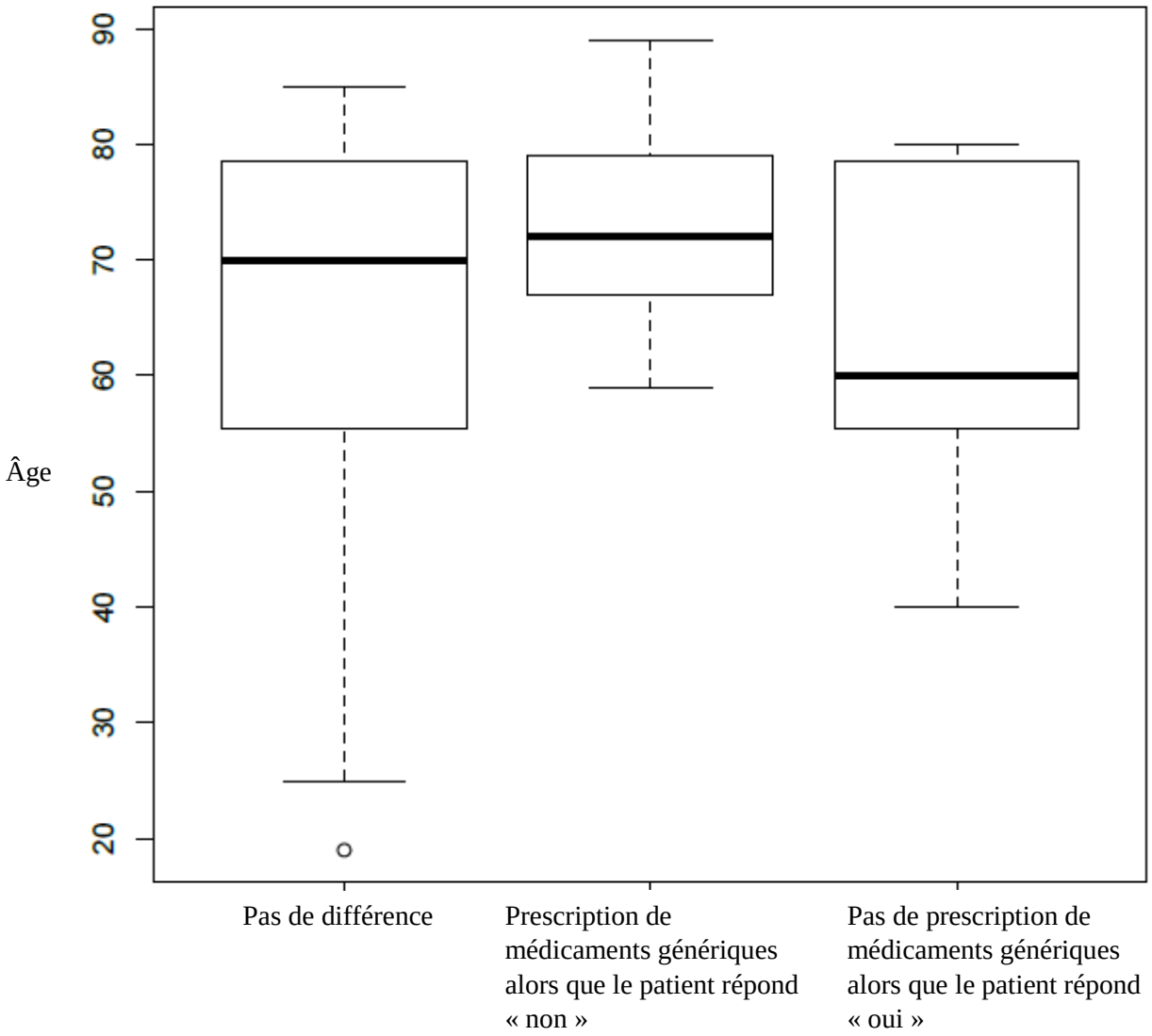

Figure 15 : Représentation graphique des réponses des patients en fonction de l'âge.

On retrouve une p-value = 0.3288, ce qui est nettement supérieur à 0.05, donc on rejette l'hypothèse qu'il puisse y avoir un lien entre l'âge et la connaissance du patient sur la prescription de médicament générique ou non pour la population que j'ai incluse dans mon étude.

3.3.1.2.2. Le prix du médicament générique :

3.3.1.2.2.1. Comparaison au prix du médicament princeps :

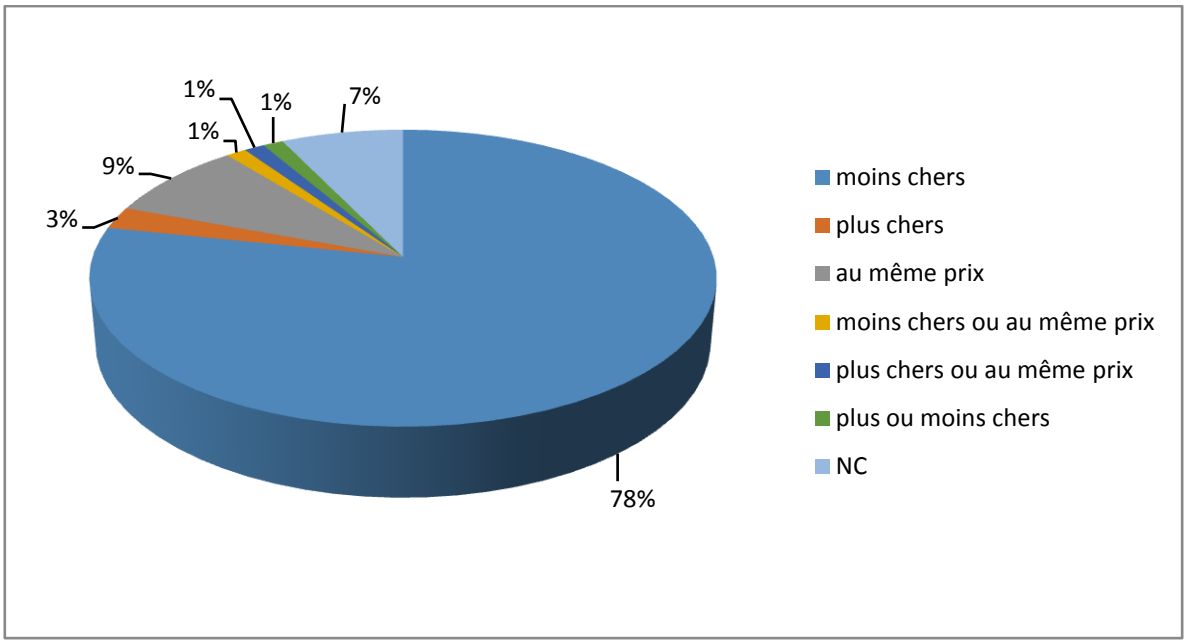

Figure 16 : Prix des médicaments par rapport au prix du médicament princeps.

Environ quatre vingt pour cent des patients pensent que les médicaments génériques sont moins chers que les médicaments princeps.

3.3.1.2.2.2. Les raisons d'un prix moins chers pour les médicaments génériques :

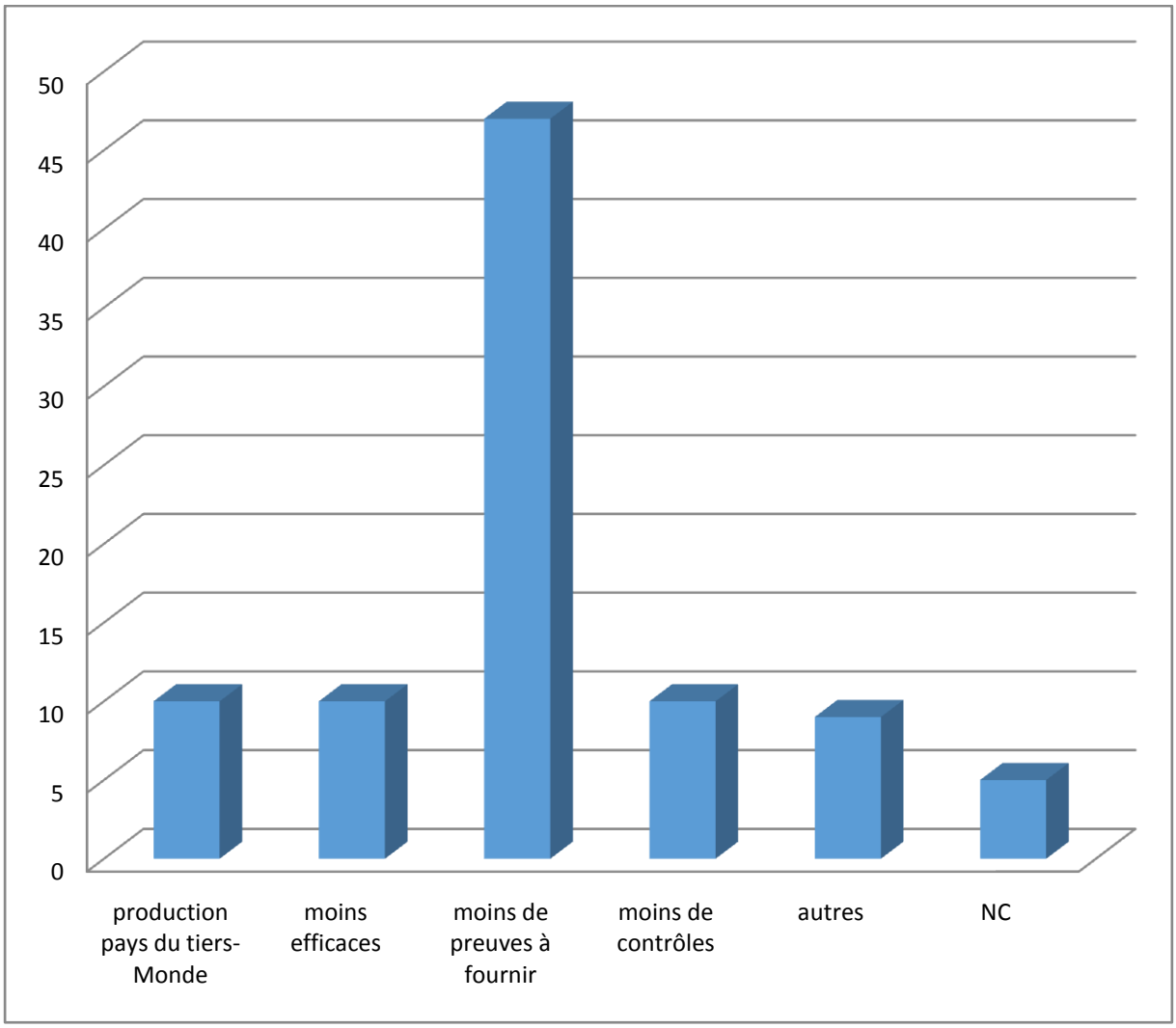

Figure 17 : Les raisons d'un prix moins chers pour les médicaments génériques.

Autres raisons	Nombre de citations
Pas de publicité	1
Formule différente	1
Différences de fabrication	1
Marque du laboratoire différente	1
Non communiqué	5

Tableau 4 : Autres raisons d'un prix moins cher du médicament générique.

La majorité des patients pensent que les médicaments génériques sont moins chers, car ils n'ont pas autant de preuves à fournir que le médicament princeps.

3.3.1.2.3. L'efficacité et la tolérance des médicaments génériques :

3.3.1.2.3.1. L'efficacité des médicaments génériques :

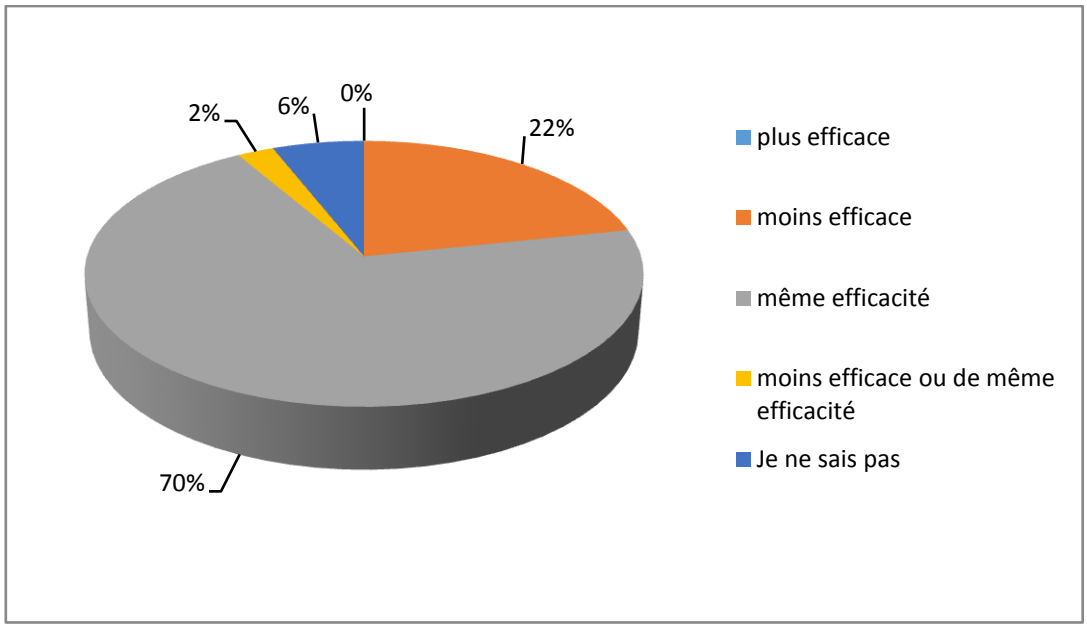

Figure 18 : Comparaison de l'efficacité des médicaments génériques par rapport aux médicaments princeps.

On peut noter qu'un patient sur cinq pense que les médicaments génériques sont moins efficaces que les médicaments princeps. Tout de même, soixante dix pour cent des patients pensent qu'il y a une même efficacité.

3.3.1.2.3.2. Les effets indésirables des médicaments génériques :

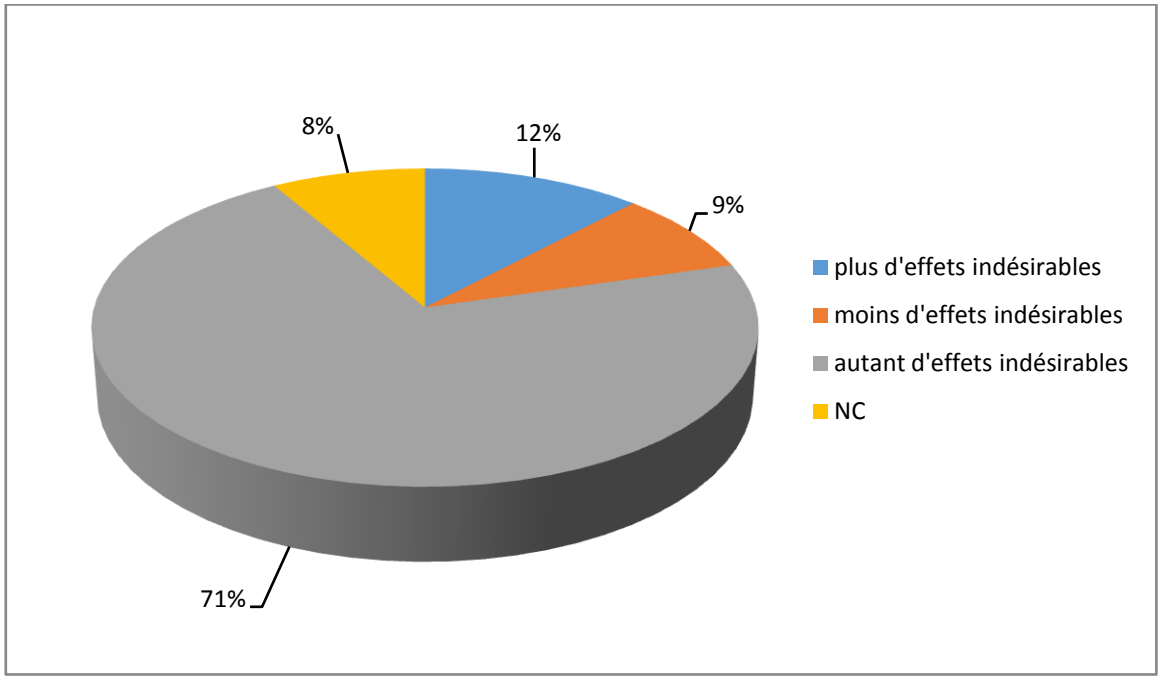

Figure 19 : Comparaison des effets indésirables des médicaments génériques par rapport aux médicaments princeps.

On retrouve à peu près le même graphique que pour l'efficacité, sauf qu'il y a moins de patients qui pensent qu'il y a plus d'effets indésirables avec les génériques.

3.3.1.2.4. Les craintes des patients :

Les craintes des patients	Nombre de citations
Aucunes	27
Moins efficace	8
Effets indésirables autres qu'allergies	6
Allergies	5
Composition différente en excipient	5
Moins contrôlés	3
Origine/Fabrication	3
Composition différente en principe actif	2
Se tromper	1
Pas de confiance	1
Manque de connaissances	1
Nombre de répondants	55

Tableau 5 : Les craintes des patients envers les médicaments génériques.

Il est à noter que cinquante cinq patients ont répondu à cette question. On remarque donc que la plupart de ces patients n'ont pas de craintes particulières envers les médicaments génériques. Quant aux autres, ils se posent des questions sur l'efficacité des médicaments génériques, sur les intolérances liées à la différence de composition en excipients mais aussi sur le contrôle et la méthode de fabrication de ces médicaments.

3.3.1.3. Méthodes d'informations sur les médicaments génériques par les patients :

3.3.1.3.1. Lecture de la notice des médicaments génériques :

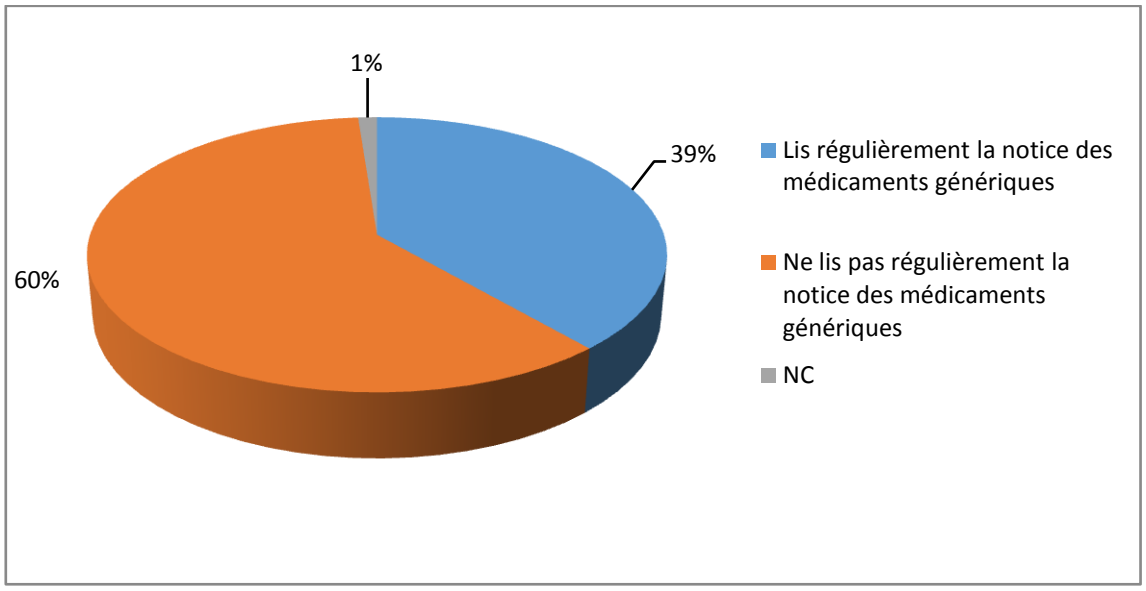

Figure 20 : Lecture de la notice des médicaments génériques par rapport aux médicaments princeps.

On se rend compte grâce à ce graphique que quarante pour cent des patients lisent régulièrement la notice des médicaments génériques.

3.3.1.3.2. Les sources d'informations choisies par les patients :

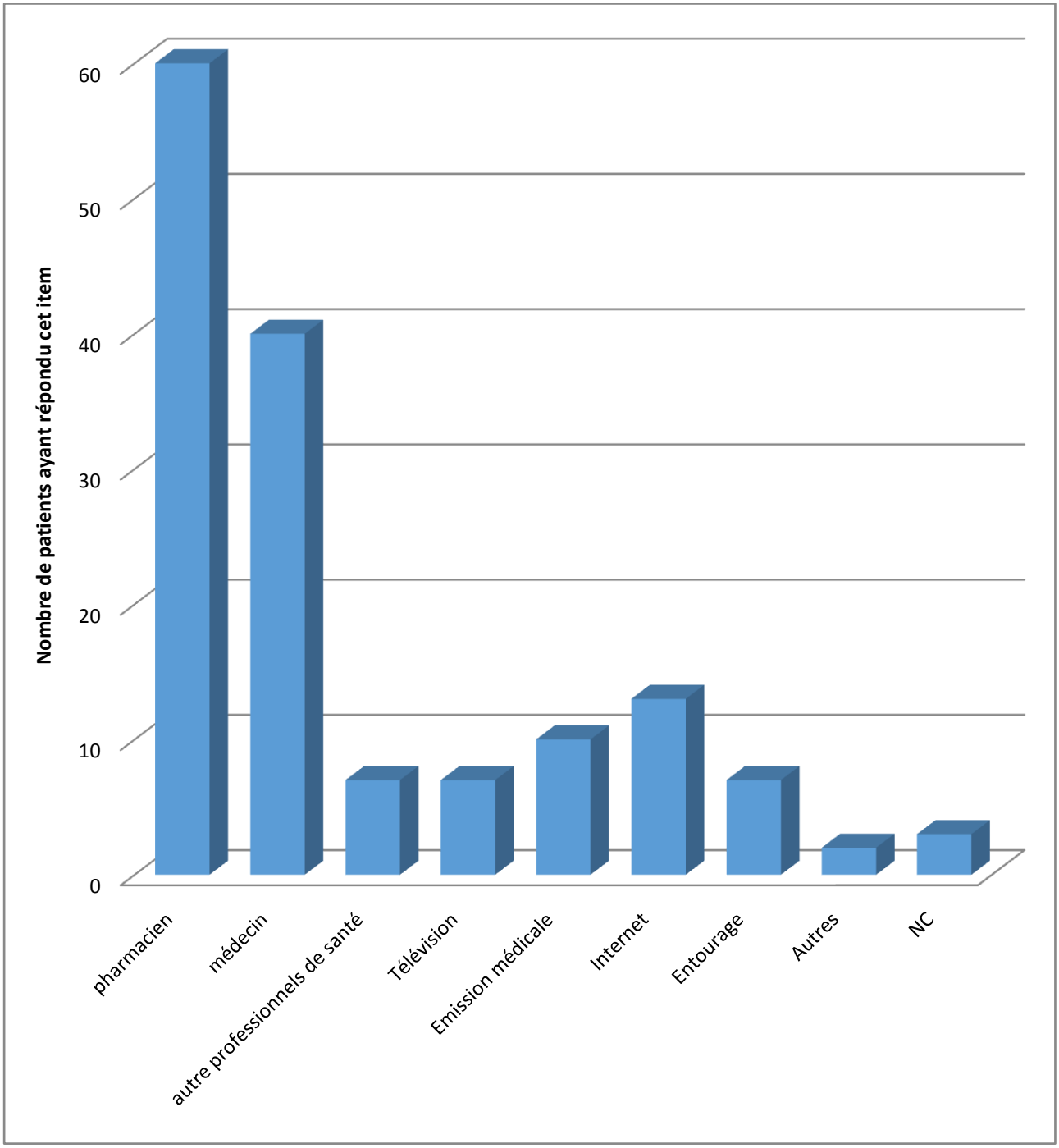

Figure 21 : Sources d'informations choisies par les patients.

Sur ce graphique, le pharmacien et le médecin sont les deux sources d'informations les plus sélectionnées pour se renseigner sur les médicaments génériques.

3.3.1.3.3. Sources d'informations les plus sûres selon les patients :

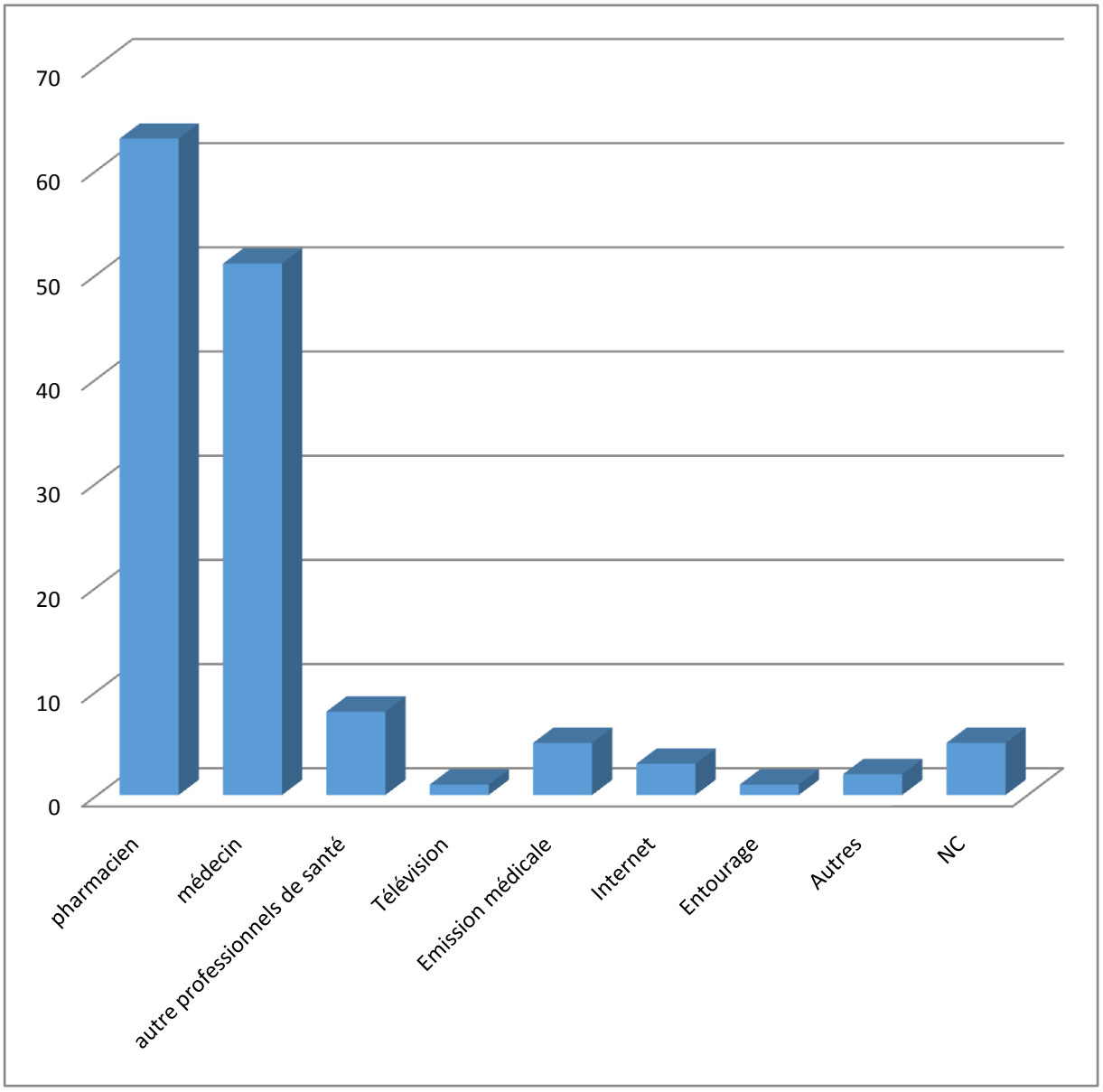

Figure 22 : Les sources d'informations les plus sûres.

3.3.1.3.4. Demande d'un avis scientifique du médecin traitant sur les médicaments génériques :

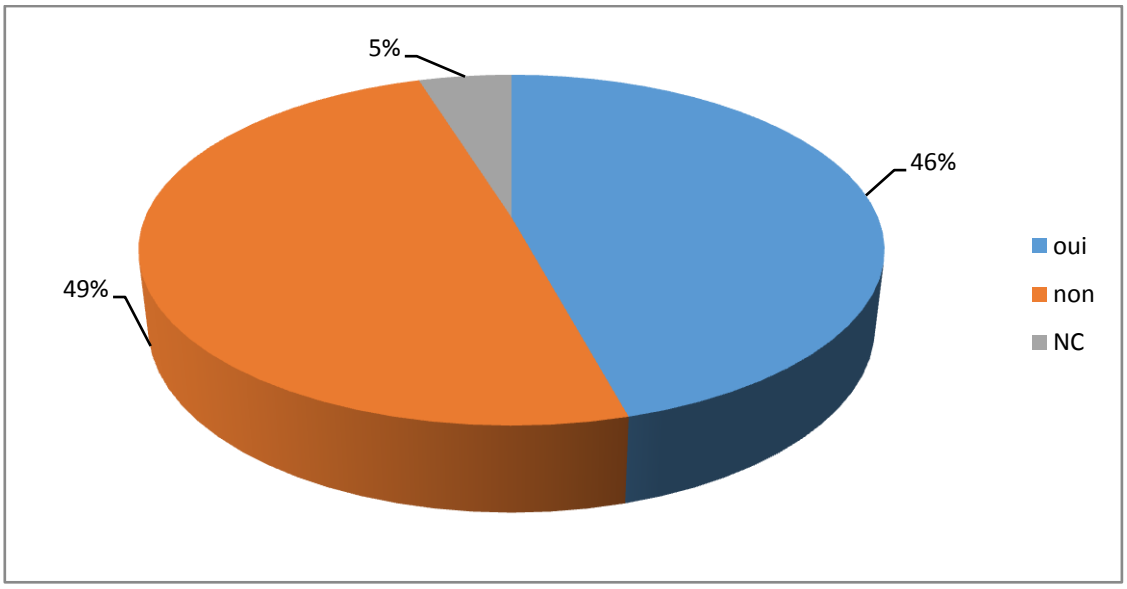

Figure 23 : Demande d'un avis scientifique du médecin traitant sur les médicaments génériques.

Ce graphique nous montre que la moitié des patients a demandé un avis scientifique de leur médecin traitant sur les médicaments génériques.

3.3.1.4. L'attitude des patients concernant la substitution :

3.3.1.4.1. L'acceptation de la substitution par les patients :

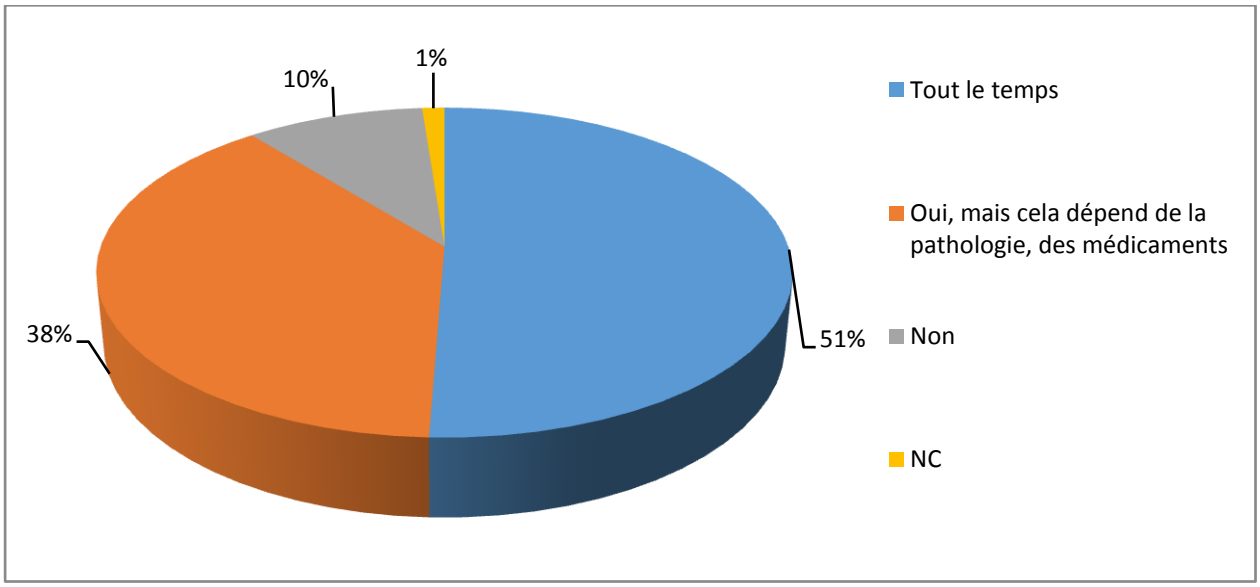

Figure 24 : Acceptation de la substitution

On remarque sur ce graphique que la moitié des patients accepte la substitution pour chaque prescription. Seulement dix pour cent des patients affirment refuser la substitution. Le reste des patients accepte mais ceci dépend de la pathologie ou des médicaments en question. J'ai voulu voir si la situation socioprofessionnelle ainsi que l'âge pouvait avoir un lien avec l'acceptation de la substitution.

3.3.1.4.1.1. Comparaison entre l'âge et l'acceptation de la substitution :

J'ai donc dans ce cas utilisé le même test que précédemment, c'est-à-dire le test de Kruskall Wallis, avec un risque d'erreur à 5%. On calcule une p-value à 0.6619.

On conclut donc qu'il n'y a pas de lien entre l'âge et l'acceptation de la substitution.

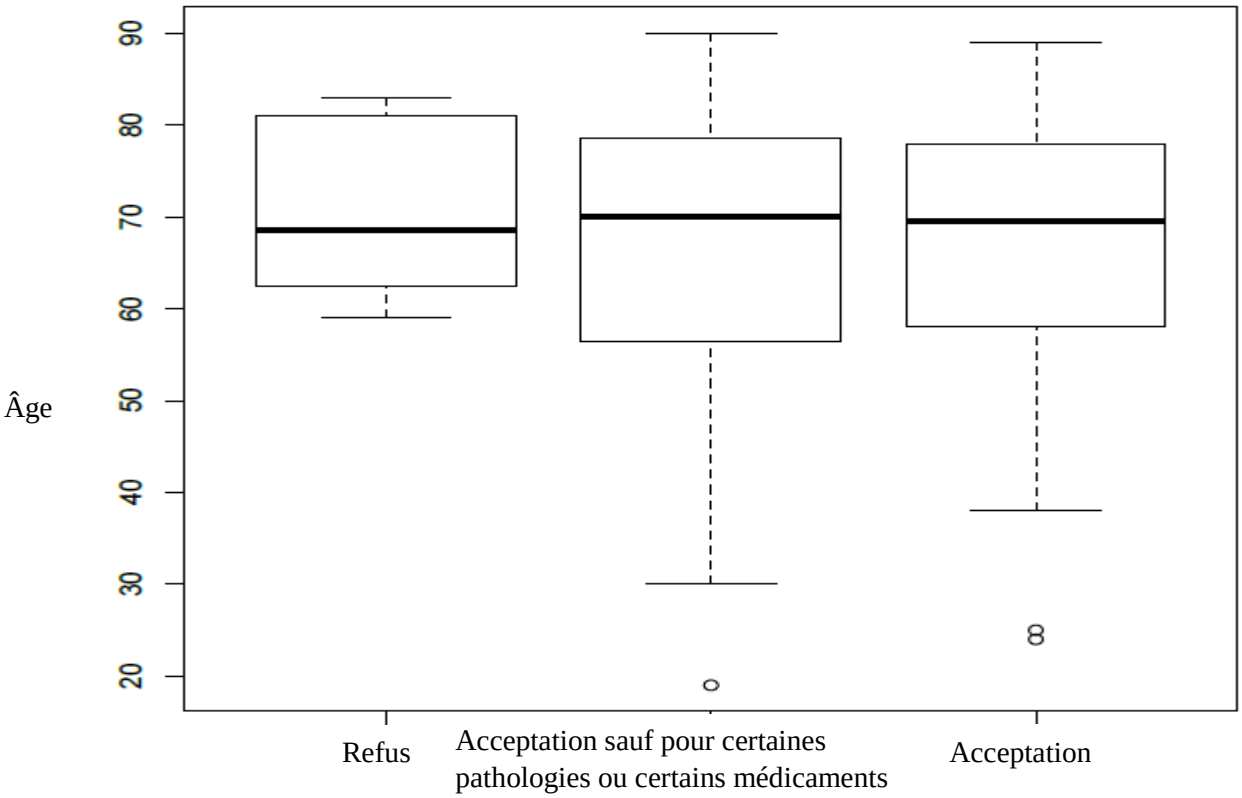

Figure 25 : Représentation graphique de la répartition des réponses des patients en fonction de leur âge.

3.3.1.4.1.2. Comparaison entre la catégorie socioprofessionnelle et l'acceptation de la substitution :

Nous avons dans ce cas deux variables qualitatives (la catégorie socioprofessionnelle et l'acceptation ou non de la substitution). J'ai donc voulu utiliser le test χ^2 pour savoir s'il y a un lien entre celles-ci. Il faut pour cela calculer le nombre de patients pour chaque catégorie (Ex : nombre de patients actifs acceptant la substitution), et le comparer au nombre théorique qu'on aurait trouvé s'il y avait une indépendance entre les deux variables. Or, il se trouve que pour réaliser ce test, il faut obligatoirement que le nombre théorique pour chaque catégorie soit au minimum de 5. Dans mes données, il y avait deux catégories de patients dont le nombre théorique est inférieur à 5 (sans emploi et étudiant), ceci même si je les regroupais en une seule catégorie.

Je ne peux donc pas réaliser le test du χ^2, il faudrait pour cela plus de patients.

Néanmoins, quand on compare les nombres observés et théoriques pour chaque catégorie, on remarque qu'ils ne sont pas très écartés, on peut donc supposer que les deux variables sont indépendantes, mais on ne peut valider cette hypothèse qu'à la lecture des résultats d'un test statistique.

3.3.1.4.2. La mention « non substituable » :

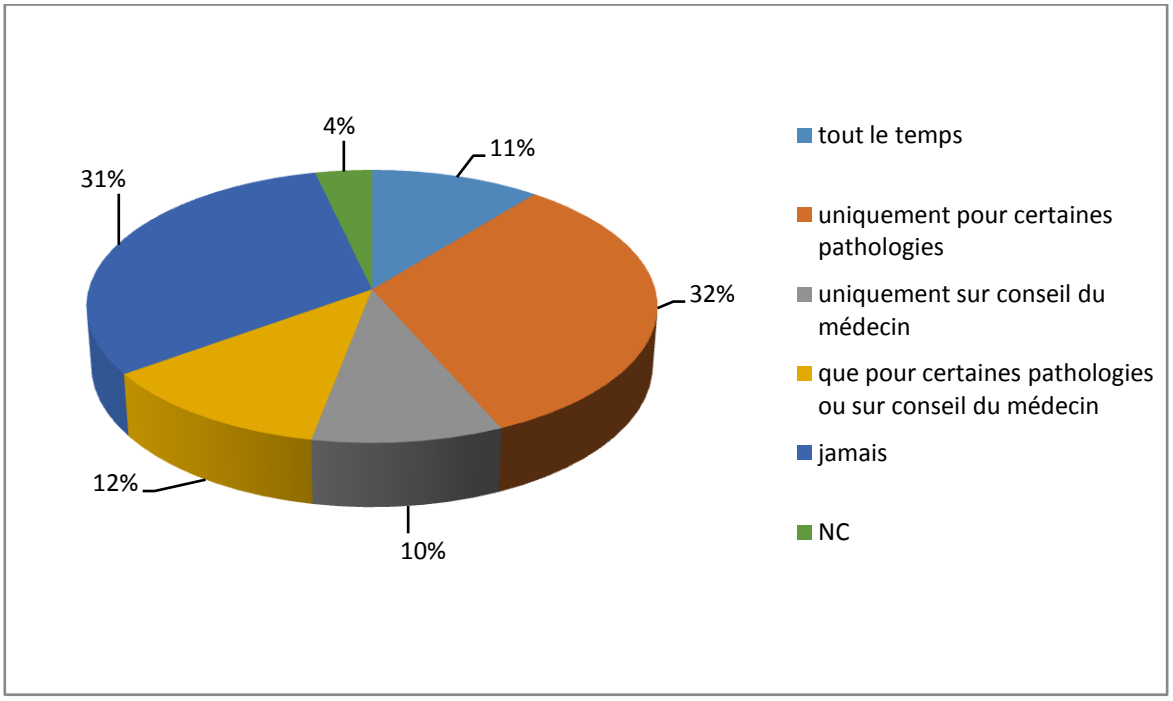

Figure 26 : Demande de l'inscription de la mention « Non substituable » par les patients.

On remarque que onze pour cent des patients demandent systématiquement la mention « Non substituable » au médecin. Environ trente pour cent des patients ne demandent jamais cette mention. Plus de la moitié des patients demandent la mention uniquement pour certaines pathologies ou si leur médecin le conseille.

3.3.1.4.3. Attitude des patients lors de la substitution :

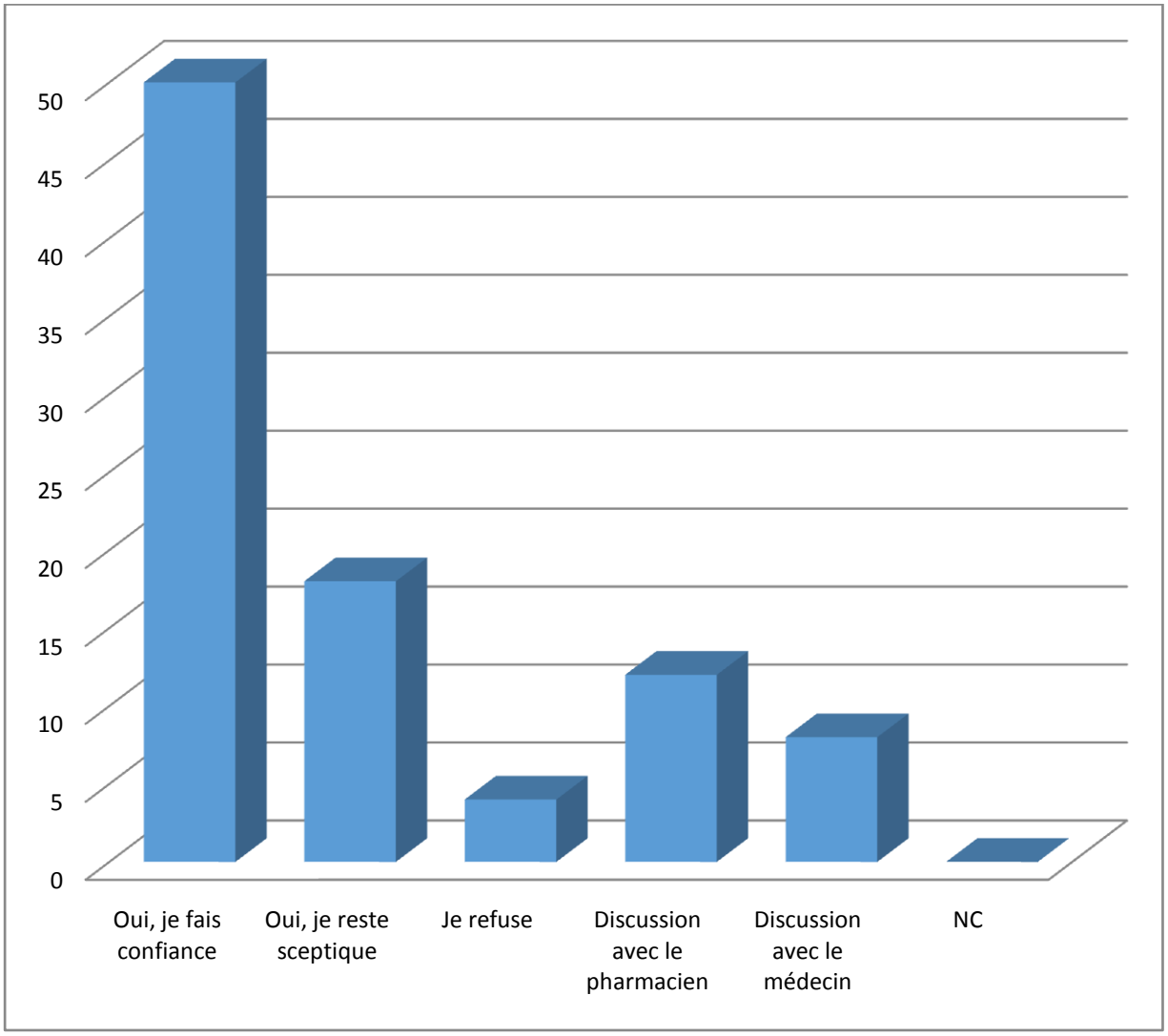

Figure 27 : Attitude du patient lors de la substitution.

Sur cette figure, on s'aperçoit qu'au final peu de patients refusent la substitution (moins de cinq patients sur cette étude).

3.3.1.4.4. Causes d'un refus ou d'une acceptation de la substitution :

3.3.1.4.4.1. L'acceptation de la substitution :

Causes de l'acceptation de la substitution	Nombre de citations
Confiance	13
Pression financière/Obligation	5
Médicaments moins chers/Economies	4
Même efficacité	3
Si pathologie bénigne	1
28 réponses	

Tableau 6 : Raisons de l'acceptation de la substitution.

Dans ce tableau, on voit que peu de patients ont répondu à cette question, mais que la majorité des patients ayant répondu accepte la substitution car fait confiance au médecin mais aussi au pharmacien.

3.3.1.4.4.2. Refus de la substitution :

Causes du refus de la substitution	Nombre de citations
Changement de nom	4
Manque de confiance en ces médicaments	4
Effets indésirables	3
Mauvaise efficacité	2
Origine du médicament	1
Liberté du choix	1
15 réponses	

Tableau 7 : Raisons du refus de la substitution.

On constate que pour cette question, il y a eu peu de réponses également.

Dans notre cas, il y a plusieurs causes qui amènent certains patients à refuser les médicaments génériques, notamment le changement de nom et de présentation du médicament mais aussi le manque de confiance envers les médicaments génériques.

3.3.1.5. Les expériences vécues des patients avec les médicaments génériques :

3.3.1.5.1. La consommation de médicaments génériques :

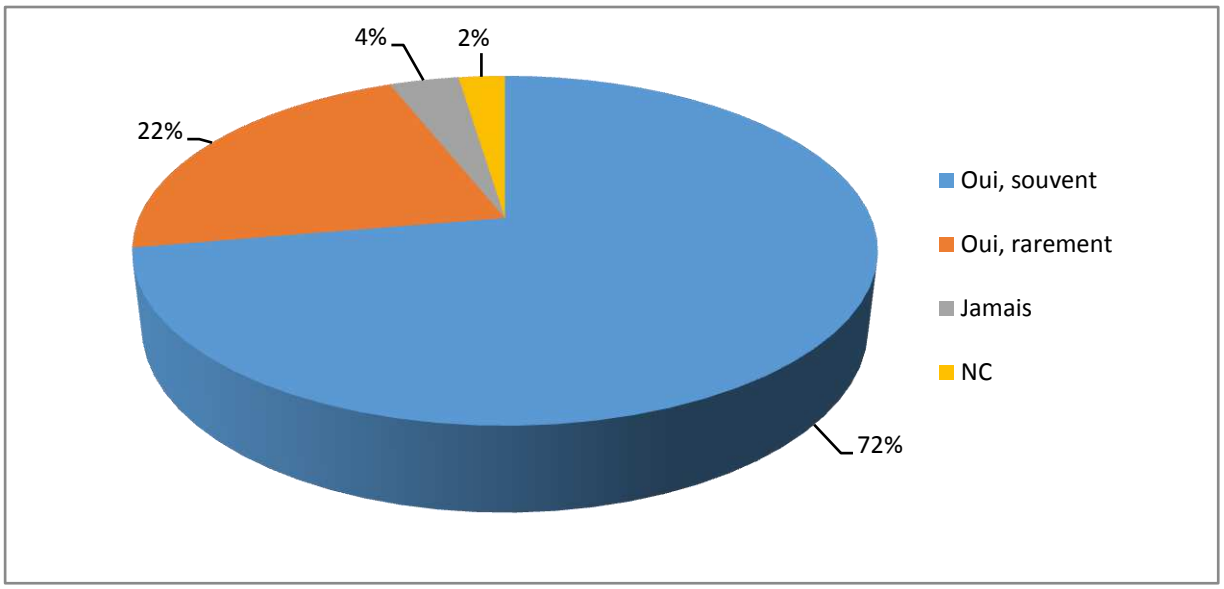

Figure 28 : Consommation des médicaments génériques.

Environ trois quart des patients affirment consommer régulièrement des médicaments génériques. Vingt deux pour cent des patients en consomment rarement et quatre pour cent des patients affirment n'en avoir jamais consommé.

3.3.1.5.2. Ressenti des patients quant à l'efficacité des médicaments génériques :

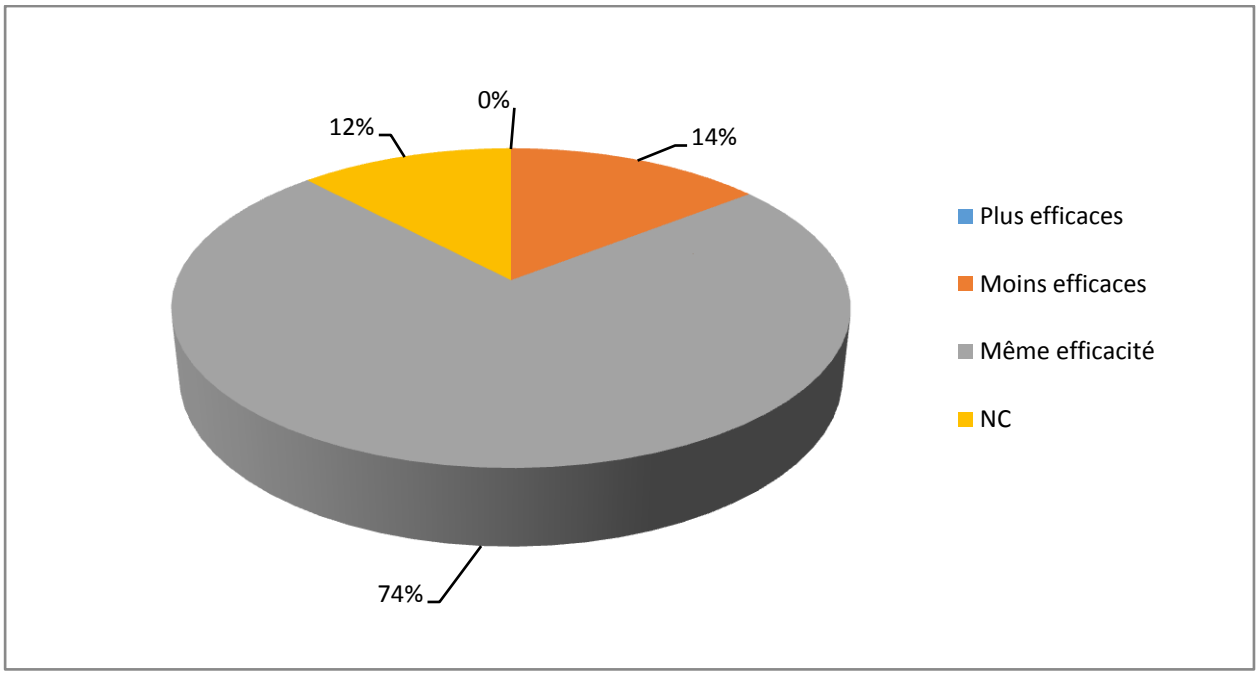

Figure 29 : Comparaison du ressenti des patients de l'efficacité des médicaments génériques par rapport aux médicaments princeps.

On remarque que ce graphique est assez ressemblant à celui concernant les croyances des patients sur l'efficacité des médicaments génériques.

.

3.3.1.5.3. Expérience des médicaments génériques et effets indésirables :

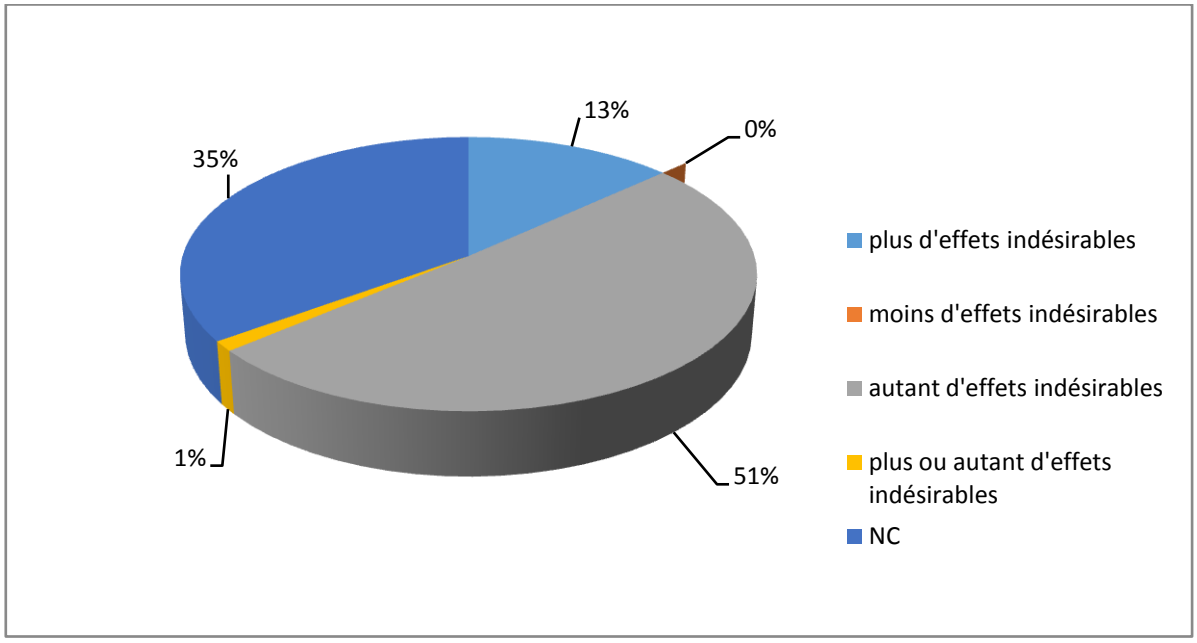

Figure 30 : Ressenti des patients sur les effets indésirables des médicaments génériques comparés aux médicaments princeps.

On peut noter que la moitié des patients pensent qu'il n'y a pas de différence en termes d'effets indésirables entre les médicaments génériques et princeps.

Néanmoins, trente cinq pour cent des patients n'ont pas répondu à cette question (pour le complément d'information, voir la discussion p. 96).

3.3.1.5.4. La gestion des médicaments génériques :

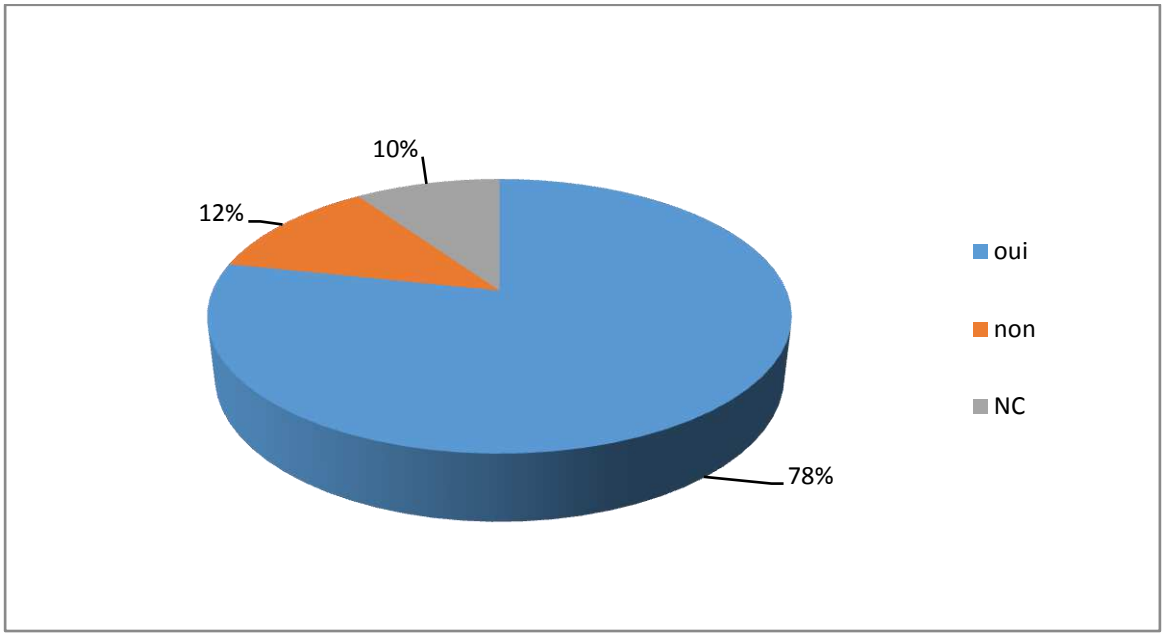

Figure 31 : Maîtrise de la gestion des médicaments génériques.

On remarque grâce à ce graphique que les patients gèrent bien la prise des médicaments génériques en règle générale. Néanmoins, douze pour cent des patients affirment qu'ils n'arrivent pas à gérer leur traitement à cause (en partie) de la présence des médicaments génériques.

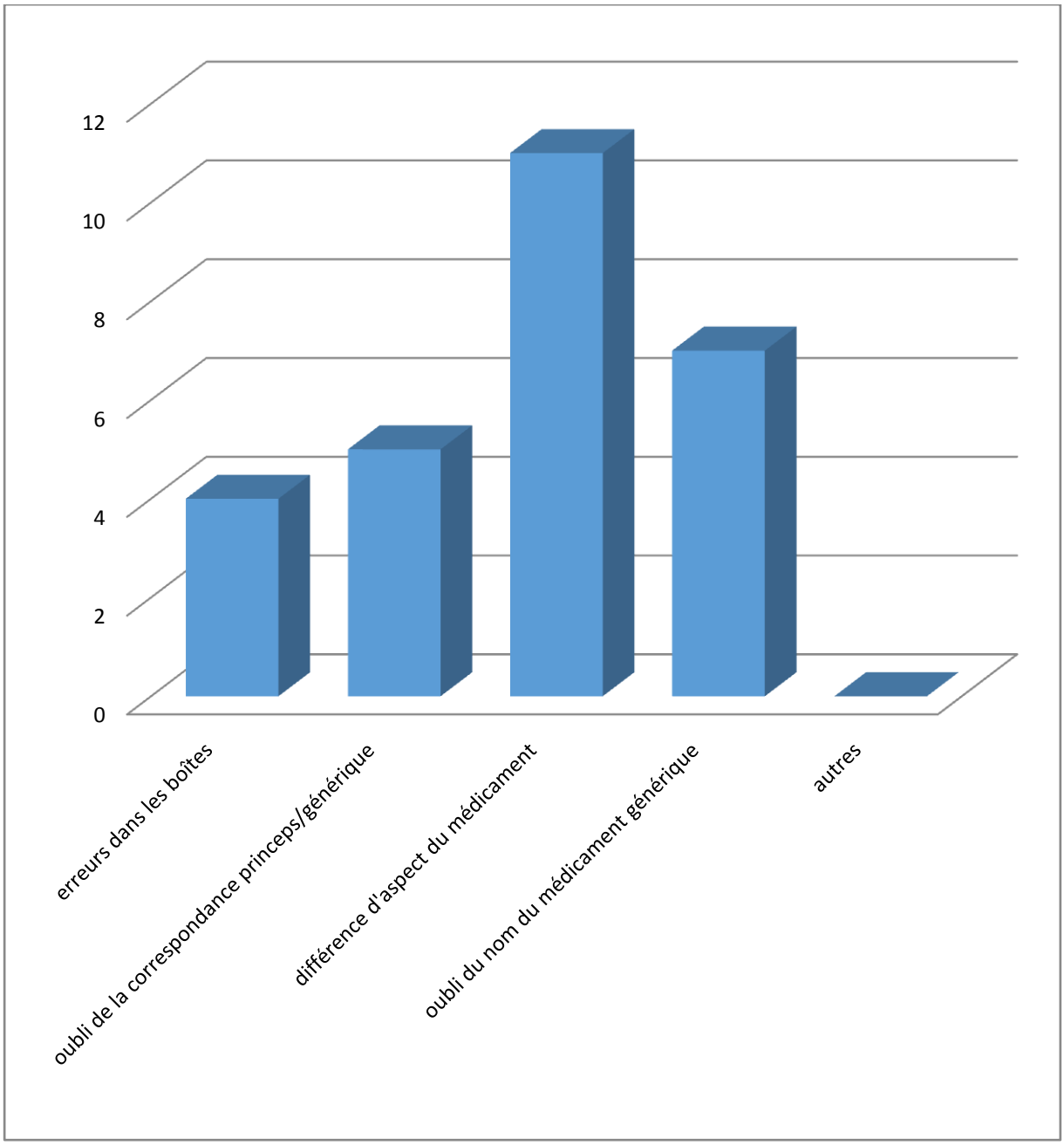

Figure 32 : Causes d'une mauvaise gestion des médicaments génériques.

On remarque que les deux causes principales d'une mauvaise gestion des médicaments génériques sont la différence d'aspect du médicament et de nom du médicament générique.

3.3.2. Les prescriptions :

3.3.2.1. Le type de traitement :

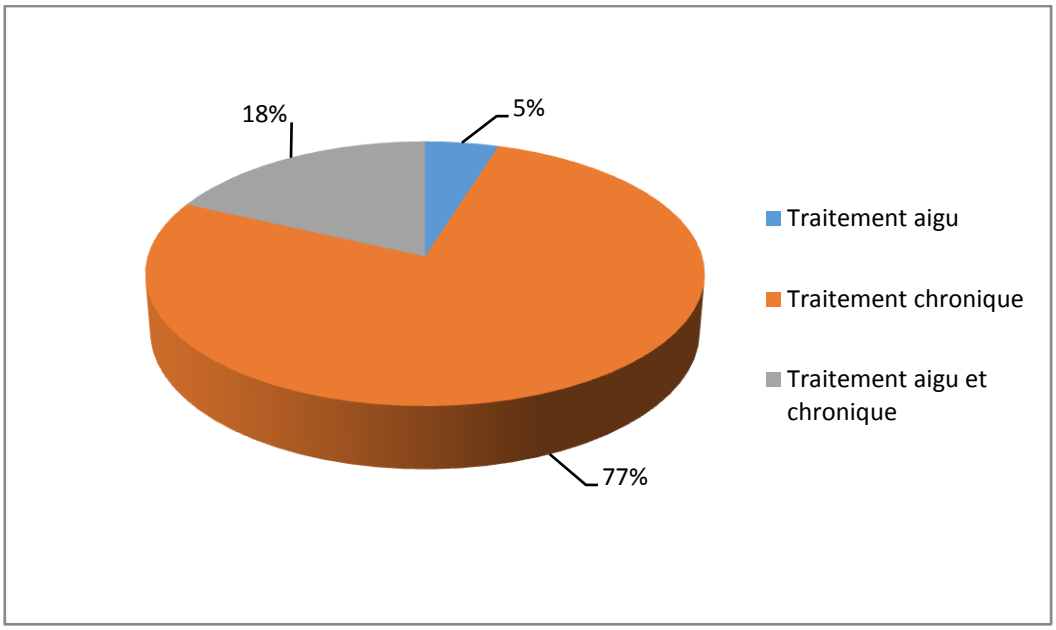

Figure 33 : Type de traitement.

On remarque sur ce graphique qu'il y a beaucoup de prescriptions pour des traitements chroniques. Il est à noter que 8 % des prescriptions contenaient au moins un médicament dont la substitution n'est pas obligatoire. La plupart comportait soit de la lévothyroxine, soit des médicaments antiépileptiques.

3.3.2.2. Les médicaments prescrits :

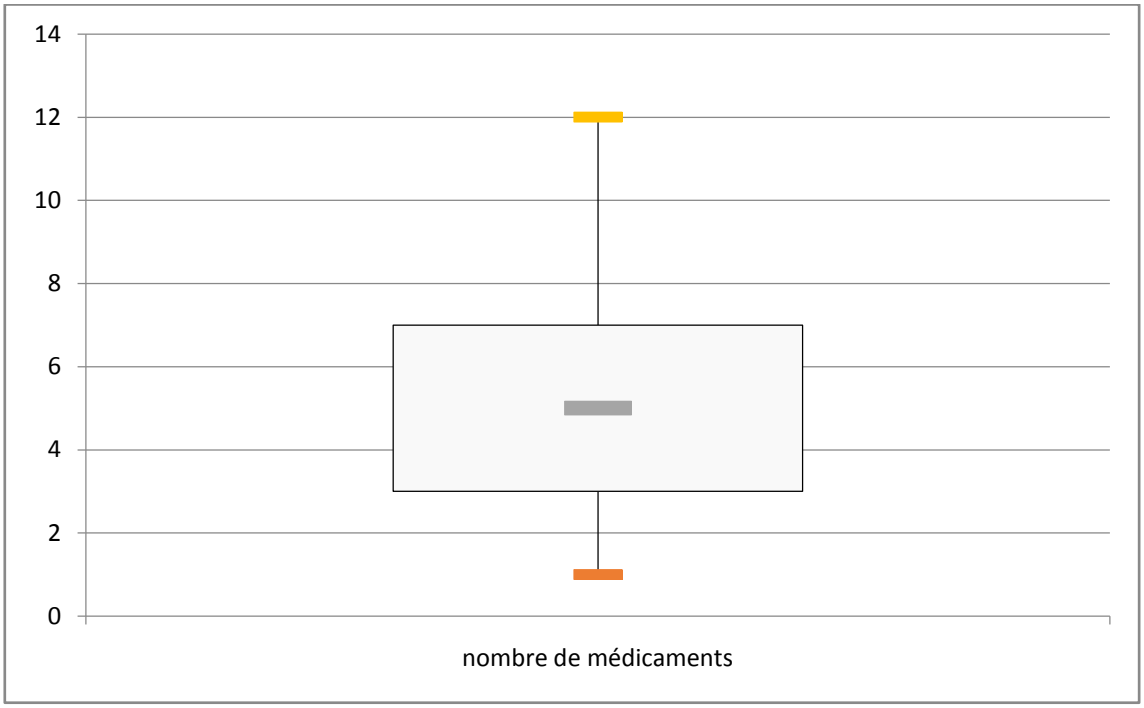

Figure 34 : Représentation du nombre de médicaments par prescription.

On remarque qu'il y a en moyenne cinq médicaments prescrits par ordonnance (avec un écart-type de deux).

De plus, la moyenne du nombre de médicaments inscrits au répertoire par prescription est de 3 avec un écart-type de 1.5.

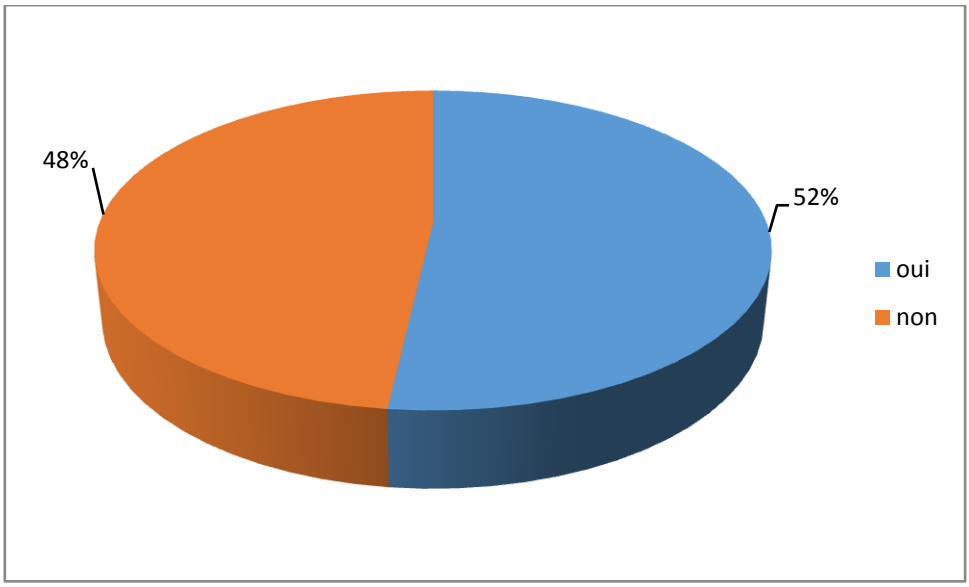

Figure 35 : Prescriptions avec au moins une DCI inscrite. (2)

Cette figure nous montre que la moitié des prescriptions environ comporte au moins un médicament inscrit en DCI.

3.3.2.3. La mention « Non substituable » :

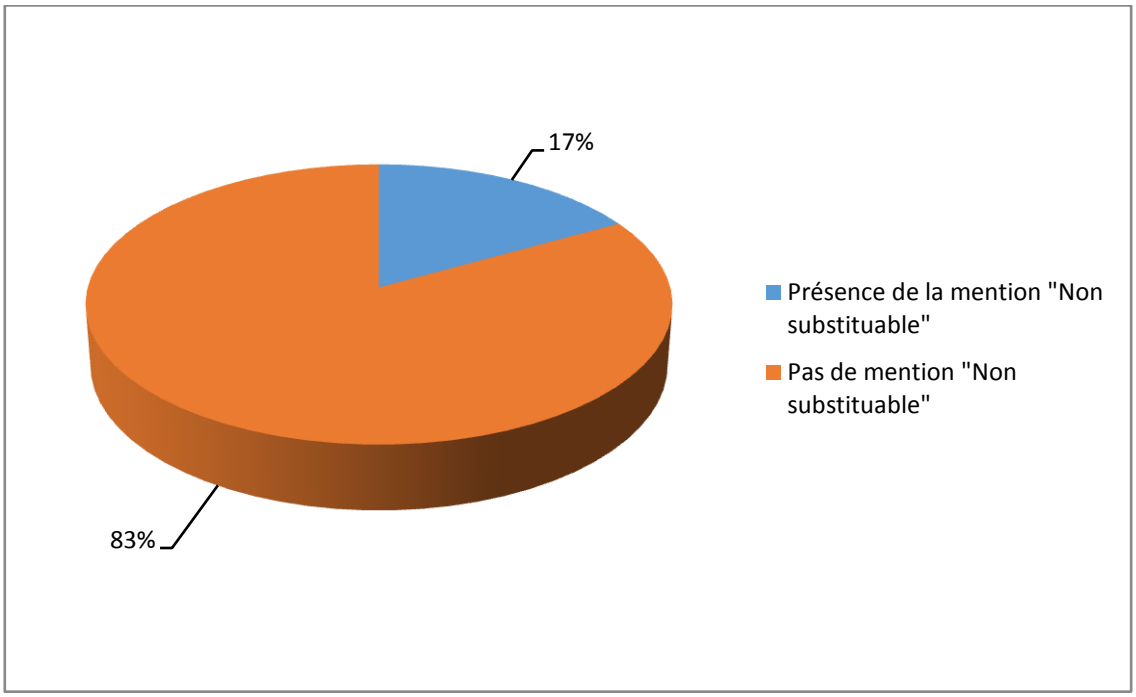

Figure 36 : Présence de la mention « Non substituable » sur la prescription.

Dix sept pour cent des prescriptions contiennent au moins une mention « Non substituable ».

3.4. La discussion :

3.4.1. Les biais liés à cette étude :

On retrouve plusieurs biais dans cette étude.

On peut citer dans un premier temps un biais de sélection, car les patients ont été recrutés uniquement dans une seule officine. Ceci a été décidé pour effectuer un travail rapide et plus cadré. Mettre en place une collaboration avec plusieurs officines de manière rapide aurait pu augmenter un biais d'information si plusieurs personnes recrutaient les patients. Je préférais ainsi être le seul à diffuser ce questionnaire aux patients pour être le plus objectif possible.

J'ai recruté les patients au comptoir pour qu'ils remplissent le questionnaire pendant que je préparais la dispensation. Or il se trouve que plusieurs patients préféraient le remplir chez eux. Pour limiter l'influence de l'environnement du patient (entourage, sources d'informations…), et ainsi une influence dans les réponses au questionnaire, je demandais à chaque patient de ne pas se renseigner au préalable sur le sujet, mais de répondre spontanément selon leur opinion et leur connaissance.

Si je n'ai donné le questionnaire qu'aux patients pouvant se déplacer, il se trouve que certains d'entre eux ayant répondu au comptoir au questionnaire étaient accompagnés par une tierce personne. Il se peut donc qu'il y ait eu une influence lors des réponses aux questions. Je demandais tout de même à la personne de répondre selon son avis personnel.

Pour limiter l'influence dans les réponses aux questions, je n'aidais les patients que s'ils étaient mal voyants en leur lisant le questionnaire. Je ne donnais mon avis sur les médicaments génériques une fois le questionnaire dûment rempli et rendu.

Le questionnaire comporte majoritairement des questions fermées, il se peut donc que les réponses ne soient pas exhaustives. C'est la raison pour laquelle j'ai essayé de poser quelques questions ouvertes pour permettre aux patients de développer leurs idées.

Enfin, j'ai décidé de ne pas traiter la question 19, car après discussion avec plusieurs des patients ayant rempli le questionnaire, beaucoup ne l'avaient pas compris. J'ai donc préféré ne pas l'interpréter plutôt que d'en faire ressortir des résultats erronés et mal interprétés.

3.4.2. Les patients :

La moyenne d'âge de 66 ans correspond vraiment à la patientèle de la pharmacie dans laquelle a été effectuée cette étude.

3.4.3. Les connaissances et croyances des patients envers les médicaments génériques :

Après discussion avec les patients, j'ai appris que les patients n'ayant pas répondu en cohérence avec la prescription pensaient ne pas être traités par des médicaments génériques alors qu'ils le sont. Ceci peut s'expliquer par le fait que le médecin prescrit directement en DCI, et qu'il n'y a donc pas d'acte de substitution réalisé par le pharmacien.

Si une partie des patients ne sait pas identifier si la prescription comporte un ou plusieurs médicaments génériques, quelle peut en être la raison ?

On observe grâce au test statistique réalisé qu'il n'existe pas de lien entre l'âge du patient et sa connaissance sur la prescription de son médecin. Est-ce un manque d'information sur les différentes formes de dénomination d'un médicament ?

Les patients pensent peut être que le médecin prescrit un nom de médicament princeps et non une DCI. Il se peut aussi que les patients aient oubliés certains de leurs médicaments lorsqu'ils ont répondu à la question.

Concernant le prix du médicament générique, la plupart des patients pensent que celui-ci est moins cher que le médicament princeps en raison du faible coût de la recherche et du développement.

Cela montre donc que les patients sont en général bien informés à ce sujet.

En ce qui concerne les craintes des patients par rapport aux médicaments génériques, beaucoup de patients ont répondu qu'ils n'avaient aucune crainte envers les médicaments génériques. La peur qui est citée le plus couramment est celle d'une efficacité diminuée. Viennent en seconde position les risques d'effets indésirables et de réactions allergiques. On remarque qu'il y a peu de craintes envers le contrôle et la fabrication des médicaments génériques. On retrouve à peu près les mêmes réponses que pour une étude menée en 2009 auprès de patients. (34) Il s'agissait à peu près de la même étude que celle-ci sauf que les patients étaient interrogés dans six cabinets médicaux.

On peut donc supposer que les patients ayants répondu à cette question craignent surtout le manque d'efficacité des médicaments génériques. Il pourrait donc être intéressant de rassurer les patients par rapport à l'efficacité des médicaments génériques. Tous les professionnels de santé ont un rôle à jouer. En effet, c'est en ayant un discours cohérent qu'on augmente la confiance des patients. De plus, pourquoi ne pas développer la communication auprès du grand public sur les études réalisées (notamment par l'ANSM) sur la qualité des médicaments génériques (notamment du Previscan®) (6) .

3.4.4. La prise d'information des patients sur les médicaments génériques :

On note que près de quarante pour cent des patients affirment se renseigner sur le médicament générique en lisant sa notice et en la comparant à celle d'un médicament princeps. Ne décèle-t-on pas une certaine méfiance des patients envers les médicaments génériques ?

Néanmoins, les deux sources d'informations les plus utilisés pour se renseigner sur les médicaments génériques sont le pharmacien et le médecin. Les informations données par ces deux sources sont-elles objectives ? En effet, le pharmacien a un intérêt économique à substituer mais a aussi une pression de plus en plus forte de la sécurité sociale pour substituer. Ensuite, certains médecins peuvent refuser la substitution, car il s'agit pour eux d'une atteinte à leur libre choix de prescription. Mais ils peuvent aussi avoir un intérêt financier à prescrire dans le répertoire ou en DCI grâce au P4P.

On remarque qu'une dizaine de patients de l'étude se renseigne sur Internet. Il reste important de mettre en garde les patients envers les informations collectées sur Internet et dans les magazines destinés au grand public. En effet, il est important de vérifier leurs sources.

On remarque que les patients font le plus confiance au pharmacien et au médecin quant à la qualité des informations fournies concernant les médicaments génériques.

Toutefois, tant que les patients font confiance au pharmacien, les informations qu'il transmettra au patient auront un grand impact sur l'attitude du patient envers les médicaments génériques.

De même, lorsqu'on remarque que la moitié des patients environ ont demandé l'avis de leur médecin traitant concernant les médicaments génériques, est-ce que cela signe une confiance envers le médecin généraliste ? Ou est-ce que cela plutôt une certaine méfiance envers le système de santé et envers le pharmacien qui « modifie » la prescription du médecin ? Ceci

signifie néanmoins que son opinion sera aussi prise en compte par le patient. Ceci pourra avoir un effet négatif si l'opinion du médecin est défavorable concernant les médicaments génériques.

Toutefois, il est étonnant de voir que peu de patients ont répondu la « télévision » ou sur « Internet » pour s'informer sur les médicaments génériques. En effet, les patients nous parlent souvent au comptoir des émissions télévisées, ou encore d'articles lus, parlant de médicaments génériques. De plus, une source datant de 2009 expliquait qu'environ 35% des patients de l'étude utilisaient les médias pour se renseigner sur les médicaments génériques. (34)

Les réponses ont peut être été influencées à cause du lieu de réponse au questionnaire.

On remarque que la confiance peut être basée sur la communication entre les patients, le médecin et le pharmacien. Celle-ci est primordiale pour une bonne acceptation des médicaments génériques.

3.4.5. Les expériences des patients avec les médicaments génériques :

3.4.5.1. La substitution :

On remarque, qu'au final, peu de patients refusent la substitution (5 patients de l'étude), ce qui n'est pas tant en cohérence avec les résultats présentés précédemment où on avait environ dix pour cent des patients (soit huit patients de l'étude) qui affirmaient refuser la substitution. Cette attitude s'explique notamment par la mesure « Tiers-Payant contre générique ». En effet, pour bénéficier du Tiers-Payant, le patient assuré social doit accepter la substitution. Dans le cas contraire, il devra payer ses médicaments et se faire rembourser par la suite par son assurance maladie comme autrefois. Aujourd'hui, le patient ne se rend plus compte du prix, du coût d'un médicament. Il est déresponsabilisé, car il ne participe plus du tout aux

frais engagés pour sa santé. La mesure « Tiers-Payant » remporte un franc succès, car les patients ne veulent pas avancer leurs frais de santé.

On peut aussi rappeler que pour ma population de patient, il n'y a pas de lien entre l'âge et l'acceptation de la substitution ni entre la catégorie socioprofessionnelle et l'acceptation de la substitution.

3.4.5.2. La mention « Non substituable » :

On remarque que seulement dix pour cent des patients environ demandent toujours la mention « Non substituable » au médecin (figure n°26)

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cela :

- Les patients qui ne la demandent pas, car ils n'y pensent pas forcément ou acceptent la substitution ;
- Le médecin refuse de marquer la mention « non substituable », pour plusieurs raisons (taux de mention NS surveillé par la sécurité sociale, principe moral, médecin pro-générique…) ;
- Le médecin prescrit directement en DCI.

On remarque donc que les patients peuvent être « demandeurs » concernant la prescription de leur médecin.

3.4.5.3. La consommation de médicaments génériques :

Quand on compare les graphiques sur les croyances des patients et les graphiques sur les ressentis des patients par rapport à l'efficacité des médicaments génériques, on s'aperçoit qu'il y a moins de répondeurs à la question sur le ressenti, mais que globalement, les deux graphiques se ressemblent. Par contre pour les effets indésirables, trente cinq pour cent des

patients n'ont pas répondu sur leur ressenti. Il est donc plus difficile d'interpréter ces résultats bien que la plupart des patients ne voient pas de différence entre princeps et générique.

Je pense que les patients ont moins répondu à ces deux items, car je les ai associés dans le questionnaire, mais aussi parce que les patients ne faisaient pas la différence entre leur croyance et leur expérience avec les médicaments génériques. Ils ont donc pensé que j'avais mis deux fois la même question. Est-ce que cela est lié à l'âge ou au niveau socioprofessionnel des patients ?

3.4.5.4. La gestion de la prise des médicaments génériques :

La plupart des patients estiment gérer correctement la prise de leurs médicaments génériques. Certains patients gèrent difficilement leur traitement, car il y a le changement du nom du médicament, mais aussi de l'aspect du médicament.

Le rôle du pharmacien est primordial pour limiter au maximum les erreurs de prise de médicament, favoriser l'adhésion thérapeutique mais aussi pour améliorer le confort de vie du patient. Il est donc important de continuer à marquer le nom du princeps sur le conditionnement du générique, mais aussi de noter le nom du générique en face de la ligne du médicament princeps sur la prescription.

Il est aussi intéressant de faire un plan de prise (cf annexe) pour les patients ayant de grosses difficultés malgré ce système. Ceci permet donc de clarifier le traitement, déjà en rassemblant plusieurs prescriptions sur une même feuille mais aussi en mettant les deux noms de médicament côte à côte. L'inscription de l'indication du médicament est à évalué au cas par cas. En effet, certains patients ne prendront pas le médicament, car ils ne savent pas à quoi il sert.

3.5. Les perspectives permettant une meilleure utilisation des médicaments génériques :

3.5.1. Liées aux médecins :

On a donc vu que le médecin est une personne de confiance pour le patient, et que son opinion pourrait avoir une influence importante sur l'acceptation des médicaments génériques.

Un meilleur apprentissage lors de leur cursus universitaire du nom des molécules au lieu du nom des princeps permettrait peut être d'augmenter le nombre de prescription en DCI.

Il pourrait aussi être intéressant que le médecin fasse apparaître les deux noms sur la prescription en précisant la mention DCI à côté du nom générique (ex : Advil® = Ibuprofène [DCI]). Ainsi, le patient sait quand il prend un médicament générique.

Ensuite, il est clair qu'il faut prendre en compte le patient et sa pathologie. On sait qu'il est préférable d'éviter de substituer pour certains cas (23). On peut citer notamment les médicaments antiépileptiques ou encore le traitement à base de lévothyroxine où une minime différence de dose peut entraîner une rechute de la pathologie. Cependant, il est à noter qu'il ne faut pas changer de laboratoire, ce qui signifie que si un patient est traité par un générique, il doit rester avec le même produit.

Le médecin pourra prendre aussi en compte les intolérances et allergies du patient lors de sa prescription de médicaments. Ceci est vrai que ce soit des médicaments princeps ou des médicaments génériques.

3.5.2. Liées au pharmacien :

Les patients font aussi confiance au pharmacien, donc discuter avec eux des médicaments génériques (leur fabrication, leur composition…) pourrait les rassurer. En effet, quand les patients nous demandent notre avis sur les médicaments génériques suite à une émission télévisée par exemple, il est important de ne pas juste répondre que le médicament générique est le même que le princeps, ce qui est faux. Il faut argumenter, expliquer au patient qu'il faut des preuves scientifiques pour tout ce qui est dit, et que ces preuves sont en fait des études cliniques menées correctement.

L'utilisation d'un support expliquant le cheminement permettant de qualifier les médicaments génériques de même qualité que le médicament princeps permettrait de renforcer nos arguments (une brochure, une affiche…). Ceci pourrait se traduire par exemple par la diffusion sur un écran dans la pharmacie d'officine (si elle en possède un) d'informations sur le médicament générique Je pense qu'une meilleure communication notamment dans la presse grand public ou sur Internet pourrait améliorer l'opinion des patients concernant les médicaments génériques. Pourquoi ne pas proposer au collège ou au lycée des cours de découverte du système de santé en France, et parler entre autre des médicaments génériques.

Il serait aussi intéressant en tant que professionnel de santé, de cibler les génériques ayant soit la même composition en excipients, soit moins d'excipients à effet notoire, permettant ainsi de limiter le risque d'intolérance.

Je pense qu'il serait temps que les pharmaciens d'officine demandent aux laboratoires génériqueurs leurs études de bioéquivalence, et comment celles-ci sont réalisées. En effet, nous avons vu précédemment qu'il y avait beaucoup d'erreurs lors de ces études de bioéquivalence et qu'il est important de vérifier ces études, qui sont le document principal

permettant d'affirmer que le médicament générique a la même distribution, donc la même efficacité.

3.5.3. Liées au patient :

Si un patient a une mauvaise expérience avec un médicament générique, il aura en général moins confiance en ces médicaments. Ceci peut aller jusqu'à une mauvaise observance, il peut avoir certainement un effet négatif lié à la prise de ces médicaments, comme l'effet nocebo. C'est donc au pharmacien ou au médecin dans ce cas d'étudier les faits, pour pouvoir comprendre s'il agit d'un effet indésirable lié au principe actif, s'il s'agit d'une intolérance ou si le patient ne veut pas de médicament générique.

Lorsque nous entendons parfois au comptoir des patients se plaignant que le médicament générique n'est pas aussi efficace (la tension qui remonte par exemple). Il est certain que la « psychologie » du patient entre en jeu.

Il pourrait être intéressant de réaliser une étude avec deux groupes de patients traités tous les deux par un générique (ex : paracétamol), mais on dit au groupe 1 qu'il est traité par un princeps (Doliprane®) et au deuxième groupe qu'il est traité par un générique (Paracétamol). Ensuite, on recueille l'avis des patients des deux groupes sur l'efficacité et la tolérance du médicament et ainsi voir si on observe une différence entre les deux groupes.

Le patient ne doit pas hésiter à expliquer au pharmacien ou au médecin s'il n'arrive pas à gérer correctement son traitement.

En conclusion, une meilleure communication entre les professionnels de santé et les patients ainsi qu'une plus grande transparence de la part des laboratoires (notamment sur les études de bioéquivalence) permettraient de renforcer une image positive des médicaments génériques auprès des patients.

THESE SOUTENUE PAR : GREARD Jonathan

TITRE : **Marché des médicaments génériques : rôle des patients à partir d'une enquête réalisée dans une pharmacie d'officine de Savoie**

CONCLUSION

Les médicaments génériques doivent prendre une place de plus en plus importante dans la thérapeutique des patients. C'est un des objectifs des dispositions mises en place pour réduire, en général, les dépenses publiques et en particulier, celles de l'assurance maladie. En volume, les parts de marché du médicament générique sont nettement supérieures chez certains de nos voisins européens à celles constatées en France. Les responsables de cette faible croissance sont les autorités et les prescripteurs dont les objectifs ne semblent pas se rejoindre.

Ainsi, si chaque Etat membre a sa politique concernant les médicaments génériques, il paraitrait intéressant de s'en inspirer voire d'adapter au système français les dispositions les plus appropriées ; ce pourrait être le cas du principe de remise sur ristourne mis en place au Royaume-Uni.

Si le marché français des médicaments génériques « traine » à se développer, certains pensent qu'une autre des raisons pourrait être le manque de « confiance » des patients en ces produits. Notre étude qualitative ne semble pas le démontrer. En effet, les réponses des 83 patients interrogés montrent qu'ils pensent pour la majorité d'entre eux, que les médicaments génériques sont d'une même efficacité et qu'ils n'ont pas plus d'effets indésirables que les princeps (70%). Cependant, certains points soulevés par ces mêmes patients sont des points sur lesquels les autorités devront porter leur attention si elles veulent vraiment voir augmenter leur marché : ce serait, notamment,

de renforcer la confiance en ces produits quelle que soit la pathologie traitée. Par ailleurs, un autre point important a été identifié : notre étude qualitative a pu démontrer qu'il n'y avait pas de lien entre l'acceptation de la substitution et l'âge.

On pourrait donc dire que les patients, en règle générale, acceptent la substitution même s'il existe encore certaines craintes. Cependant, le plus important étant de rester à l'écoute du patient, de le rassurer, de lui expliquer et d'essayer de trouver des solutions avec lui, le pharmacien est donc au centre de la réussite du plan de développement du marché des génériques. Il ne pourra cependant pas se battre tout seul ! Parallèlement les autorités doivent lancer une grande campagne de communication sur les médicaments génériques et être plus « sévères » avec les prescripteurs récalcitrants sans justification raisonnée.

VU ET PERMIS D 'IMPRIMER
Grenoble, le 05/05/2014

LE DOYEN

Professeur Christophe RIBUOT

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
U.F.R DE PHARMACIE
GRENOBLE 1

LE PRESIDENT DU JURY

Dr Marie JOYEUX-FAURE

1. Code de la santé publique - Article L5121-1 | Legifrance. legifrance.gouv.fr.. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689870&dateTexte=&categorieLien=cid [page consultée le 7 mai 2013]

2. ANSM. Répertoire des groupes génériques. 2014. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9d46232ac1fe058178e944f1c98de9e4.pdf [page consultée le 7 janvier 2014]

3. Seneret N. Développement et enregistrement d'un médicament générique en EuropeThèse présentée pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Lyon; Université Claude Bernard; 2009..

4. Center for Biologics Evaluation and Research C for DE and R. Guidances - M4Q: The CTD - Quality. Disponible sur: http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129901.htm [page consultée le 7 janvier 2014]

5. Leem. Le brevet et la marque, deux précieux sésames | LEEM - Les entreprises du médicament. Disponible sur: http://www.leem.org/article/brevet-marque-deux-precieux-sesames-0 [page consultée le 7 janvier 2014]

6. ANSM. Rapport - Les médicaments génériques ; des médicaments à part entière; 2012.Disponible sur: http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2009/12/Ansm_Rapport-Generiques_Decembre2012.pdf [page consultée le 14 octobre 2013]

7. Code de la propriété intellectuelle - Article L711-1 | Legifrance. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=5E71F705DE728FD9DDA980C964560BB3.tpdjo12v_2?idArticle=LEGIARTI000006279682&cidTexte=LEGITEXT000006069414&dateTexte=20140107 .[page consultée le 7 janvier 2014].

8. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 - Article 42; JORF n°0302 du 30 décembre 2011 | Legifrance. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=48C403CD36E75360F4B033F2781C87A9.tpdjo08v_1?idArticle=JORFARTI000025053568&cidTexte=JORFTEXT000025053440&dateTexte=29990101&categorieLien=id [page consultée le 7 janvier 2014]

9. Cenci A, Deletraz M, Université JF. Le contexte économique du médicament et les tactiques anti-génériques qui en découlent. Thèse présentée pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Joseph Fourier; Grenoble; 2008.

10. IMBAUD D, MORIN Alain, Dr PICARD S, TOUJAS F. Rapport IGAS - Evaluation de la politique française des médicaments génériques 2012. Disponible sur: http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-115P_-_DEF_sans_sign.pdf [page consulté le 10 juillet 2013]

11. HAS. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). 2013. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-lamelioration-du-service-medical-rendu-asmr [page consultée le 27 janvier 2014]

12. HAS. Rapport d'activité 2011 - Commission de la transparence. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/rapport_activite_commission_transparence_2011_vf.pdf [page consultée le 27 juillet 2013]

13. Leem. Comment le prix du médicament est-il fixé en France ? 2012. Disponible sur: http://www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem_Fiche-62.pdf [page consultée le 27 janvier 2014]

14. Code de la sécurité sociale. - Article L162-16-4. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006740846&dateTexte=&categorieLien=cid [page consultée le 27 janvier 2014].

15. GEMME. Prix et admission au remboursement. Disponible sur: http://www.medicamentsgeneriques.info/son-cadre-reglementaire-et-sanitaire/prix-et-admission-au-remboursement/ [page consulté le 27 janvier 2014]

16. Code de la santé publique - Article R5121-1. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914715&dateTexte=&categorieLien=cid [page consultée le 27 janvier 2014]

17. CHMP. EMA - Guideline on the investigation of bioequivalence. 2010. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf [page consultée le 10 juillet 2013]

18. Mesure de la concentration sanguine en principe actif en fonction du temps. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/Chapitre_12.html [page consultée le 7 janvier 2014].

19. Parlement européen. Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du conseil du 8 juin 2011 .2011; JOUE n° L174 du 1er juillet 2011.Disponible sur: http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:174:0074:0087:FR:PDF [page consultée le 19 janvier 2014].

20. Code de la santé publique - Article L5121-25. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000025086409&idSectionTA=LEGISCTA000025086405&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20140321 [page consultée le 27 janvier 2014]

21. ANSM. Déclaration par le patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou produits de santé. Cerfa n°15031*01. Disponible sur: https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_15031.do [page consultée le 16 avril 2014].

22. Parlement européen. Directive 2010/84/UE du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010. 2010. JOUE n° L 348 du 31 décembre 2010. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_fr.pdf [page consultée le 27 janvier 2014]

23. Quillon B, Trouiller P, Université JF. La controverse des médicaments génériques à marge thérapeutique étroite et la perception du médicament générique des patients d'officine en Isère. Thèse présentée pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Grenoble: Université Joseph Fourier; 2013.

24. DUNAND A, ANSM. ANSM - Qualité des médicaments génériques : Aspects réglementaires et pharmaceutiques. 2009. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/021f79c7bd4f3cf7dac6703d443bdb6f.pdf [page consultée le 3 juillet 2013]

25. GEMME. Un peu d'histoire | GEMME - Participer à l'évolution du modèle de santé français. Disponible sur: http://www.medicamentsgeneriques.info/le-medicament-generique/un-peu-dhistoire/ [page consultée le 7 janvier 2014].

26. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA J Am Med Assoc. 3 déc 2008;300(21):2514-2526

27. IPSOS, Leem. Résultats du 3ème baromètre IPSOS pour le Leem - Les français, les médecins et le médicament : résultats 2013. 2013. Disponible sur: http://www.leem.org/sites/default/files/Dossier%20de%20presse%20consolid%C3%A9%20-%20CP%2028-03-2013.pdf [page consultée le 12 août 2013]

28. Guardolia I, Le moniteur des pharmacies. seulement 4,2% de « non substituable » ! 9 juin 2012;(2937).

29. GEMME. Le taux « non substituable » enfin mesuré : le GEMME appelle à des actions urgentes pour maximiser le potentiel d'économies apporté par les médicaments génériques. 2012. Disponible sur: http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2012/06/2012_COMMUNIQUE_DE_PRESSE_de_Non_substituable_Version_f.pdf [page consultée le 7 mars 2014]

30. Violaine E, Gemme. PLFSS 2014 : un affaiblissement grave de l'industrie de fabrication française et européenne. Le modèle générique français en danger. 2013. Disponible sur: http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2013/10/GEMME-CP-Le-mod%C3%A8le-g%C3%A9n%C3%A9rique-en-danger.pdf [page consultée le 15 octobre 2013]

31. Texte adopté n° 244 - Projet de loi de financement de la sécurité sociale, adopté, par l'Assemblée nationale, en nouvelle lecture, pour 2014.. Disponible sur: http://www.assemblee-nationale.fr/14/ta/ta0244.asp [page consultée le 7 janvier 2014]

32. BRAS Pierre-Louis, KIOUR A, MAQUART B, MORIN A. Rapport IGAS - Pharmacies d'officine : rémunération, missions, réseau. 2011. Disponible sur: http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000355/0000.pdf [page consultée le 10 janvier 2014]

33. Allenet B, Golay A. [What are patients' attitudes towards generic drugs? The example of metformin]. Rev Médicale Suisse. 8 mai 2013;9(385):1005-1009.

34. Imbert C. Médicaments génériques: Attitudes et comportements de patients en médecine générale. Thèse présentée pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université de Paris-Sud. Faculté de médecine; 2009.

ANNEXE 1 : Le plan de prise

Nom :B **Date :**03/05/2013

Prénom :N

PLAN DE PRISE : CECI N'EST PAS UNE ORDONNANCE

Nom du médicament (DCI)	Indication	Posologie			Commentaires
		Matin	Midi	Soir	
EMEND 125mg et 80 mg Aprépitant	Nausées et vomissements	1 cp			Prendre 1 comprimé à 125 mg à J1 et 1 comprimé à 80 mg à J2 et J3 *
SOLUPRED 20 mg Prednisolone	Nausées et vomissements	Prendre 2 le matin et 1 à midi de J1 à J3 puis 1 comprimé le matin et 1 à midi à J4 et J5 puis STOP *			A prendre en mangeant (évite les douleurs d'estomac)
MOTILIUM 10 mg Dompérdione	Nausées et vomissements	2 cp	2 cp	2 cp	A prendre 30 minutes avant les repas pendant 5 jours.
IMODIUM Lopéramide	Diarrhées	1 gélule après chaque selle diarrhéique			***Prévenir le service*** Si diarrhée persistante au-delà de 48 H Si vomissements importants Si fièvre
Bain de bouche **BICARBONATE DE SODIUM 0.14%** **+** **ELUDRIL** Chlorhexidine/chlorbutanol	Prévention et traitement des mucites (douleurs dans la bouche)	8 à 12 bains de bouche par jour			
RETACRIT 40 000 Epoetine	Prise en charge de l'anémie	1 injection sous cutanée par semaine			
GRANOCYTE 34 Lenograstim	Prévention de la leucopénie	1 injection par jour de J3 à J7 *			

***J1 = jour de la chimiothérapie**

ANNEXE 2 : Le questionnaire

NOTE AUX PATIENTS

Ce questionnaire accompagne un travail de thèse réalisé en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie.

Il consiste à évaluer l'état de vos connaissances sur les médicaments génériques et d'essayer de trouver des réponses à vos questions.

L'analyse des données sera faite de manière totalement anonyme.

QUESTIONNAIRE

GENERALITES :

1. Sexe : □ Homme □ Femme
2. Quel est votre âge ? ……..
3. Quelle est votre situation professionnelle (profession, étudiant, retraité, chômage…) ?
4. Connaissez-vous la (ou les) pathologie(s) pour la(les)quelle(s) vous êtes traité ?
5. Etes-vous traités avec des médicaments génériques ?

□ oui □ non □ je ne sais pas

5.1 Si oui, le médecin vous prescrit-il des médicaments génériques ?

□ oui □ non

CONNAISSANCES SUR LES MEDICAMENTS GENERIQUES :

6. Selon vous, le médicament générique est-il (comparé au médicament original) :

□ moins cher □ plus cher □ au même prix que le médicament original

6.1 Selon vous, pour quelle(s) raison(s) selon vous le médicament générique serait-il moins cher ?

□ parce qu'il est produit en pays du tiers Monde (Inde, Chine…) □ parce qu'il est moins efficace

□ parce que le laboratoire n'a pas besoin de fournir les études d'efficacité du médicament générique

□ parce qu'il est moins contrôlé que le médicament original

□ Autres raisons :

7. Pensez-vous que le médicament générique est (comparé au médicament original) :

□ plus efficace □ moins efficace □ d'une efficacité comparable

8. Pensez-vous que le médicament générique a (comparé au médicament original) :

□ plus d'effets indésirables □ moins d'effets indésirables □ autant d'effets indésirables

9. Quelles craintes avez-vous envers les médicaments génériques ?

INFORMATIONS SUR LES MEDICAMENTS GENERIQUES :

10. Avez-vous tendance à plus lire les notices des médicaments génériques ?

□ Oui □ Non

11. Quelles sources d'informations utilisez-vous pour vous renseigner sur les médicaments génériques ?

□ pharmacien □ médecin □ autre pro de santé (infirmière, kiné…) □ TV □ émission médicale

□ Internet □ entourage (famille, amis, collègue de travail…)

□ autres (précisez) ……

12. En quelles sources d'informations avez- vous le plus confiance concernant les médicaments génériques ?

□ pharmacien □ médecin □ autre pro de santé (infirmière, kiné…) □ TV □ émission médicale

□ Internet □ entourage (famille, amis, collègue de travail…)

□ autres (précisez) ……

13. Avez-vous déjà demandé à votre médecin traitant son avis sur les médicaments génériques?

□ Oui □ Non

L'EXPERIENCE AVEC LES MEDICAMENTS GENERIQUES

14. Acceptez-vous les médicaments génériques que le pharmacien vous propose à la place du médicament original ?

□ oui, tout le temps □ oui, mais cela dépend des médicaments/de la pathologie en question

(précisez : ……)

□ non

15. Comment réagissez-vous lorsque le pharmacien substitue ?

□ vous acceptez, vous lui faites confiance □ vous acceptez tout en restant sceptique

□ vous refusez □ vous en discutez avec lui avant de prendre votre décision □ vous en discutez avec le médecin avant de prendre votre décision

16. A quelle fréquence demandez-vous au médecin de marquer la mention **« non substituable »** sur la prescription ?

□ tout le temps □ uniquement pour certaines pathologies

□ uniquement si le médecin vous le conseille □ jamais

17. Si vous acceptez la substitution, quelles en sont les causes ?

18. Si vous refusez la substitution, quelles en sont les causes ?

19. Acceptez-vous plus facilement la substitution du médicament original par le médicament générique s'ils ne sont pas remboursés ?

    □ Oui □ Non

20. Avez-vous déjà consommé des médicaments génériques ?

    □ Oui, souvent □ Oui, mais rarement □ Non

21. Quelles expériences gardez- vous de ces médicaments génériques ? (efficacité, effets indésirables, goût, forme du médicament…)

22. Les avez-vous trouvés (comparé au médicament original) :

□ plus efficace □ moins efficace □ d'une efficacité comparable

□ avec plus d'effets indésirables □ avec moins d'effets indésirables □ avec autant d'effets indésirables

23. Arrivez-vous à gérer correctement la prise de vos médicaments génériques ?

□ Oui □ Non

23.1 Si non, quelles en sont les causes ?

□ Erreur dans les boîtes □ oubli de la correspondance original /générique □ différence de forme/couleur/taille du médicament □ oubli du nom du médicament générique

□ Autres raisons : …..

Faculté de Pharmacie de Grenoble

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 moeurs et favoriser des actes criminels.

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

Jonathan GREARD

Marché des médicaments génériques : rôle des patients à partir d'une enquête réalisée dans une pharmacie d'officine de Savoie

Résumé

Les médicaments génériques ont permis de réaliser une économie de 1,3 milliards d'euros en 2011. Néanmoins, ils font l'objet de beaucoup de polémiques. Un doute plane sur les patients concernant les médicaments génériques.

Nous avons vu dans un premier temps comment la bioéquivalence est testée, quelles différences il peut y avoir entre les médicaments génériques et les médicaments princeps. Nous avons noté que les médicaments génériques ont autant, voire plus de contrôles, comparé aux médicaments princeps. Il se trouve que des études ont été réalisées comparant les spécialités génériques du Plavix® et qu'elles ont conclu que les spécialités étaient toutes de bonne qualité. Néanmoins, des contrôles effectués sur des études de bioéquivalence ont identifié des défaillances, mais on note une amélioration au fil du temps.

Dans un second temps, on a étudié le marché du médicament générique en France et en Europe et on a pu noter une diminution de la vente de médicament générique en France en 2011, ce qui est une première. Celle-ci peut s'expliquer notamment à cause de la perte de confiance des patients envers ces spécialités. Quand on compare le système français avec ceux de nos confrères européens, on remarque des politiques envers les médicaments génériques totalement différentes.

Enfin, concernant les patients, on peut noter que 50% des patients de l'étude ont des doutes (plus ou moins grands) concernant les médicaments génériques. Néanmoins, on voit qu'environ 70% des patients pensent que les médicaments génériques ont une efficacité comparable.

De plus, on remarque que seulement 60% des patients savent si leur médecin prescrit directement des spécialités génériques ou non. On peut donc penser qu'il y a un manque de communication.

Une meilleure communication entre le médecin, le patient et le pharmacien pourrait permettre dans un premier temps d'expliquer correctement au patient son traitement comportant des spécialités génériques, et dans un second temps de leur expliquer comment les spécialités génériques sont mises sur le marché (chute du brevet, mode de production, essai de bioéquivalence…) afin de renforcer voire d'augmenter sa confiance en ces produits.

Mots clés : Médicaments génériques, bioéquivalence, patients, ressenti, officine.

Jury :
Madame le Docteur Marie JOYEUX-FAURE (Président de Jury)
Madame le Docteur Martine DELETRAZ-DELPORTE (directeur de thèse)
Madame le Docteur Christine BRUNET
Monsieur le Docteur Nicolas ZAKAR

Date de soutenance : 19 juin 2014.