



HAL
open science

Le point sur l'acceptation des médicaments génériques : résultats d'une étude menée auprès des patients et professionnels de santé sur la région Aquitaine en 2014

Suzanne Barthaburu

► To cite this version:

Suzanne Barthaburu. Le point sur l'acceptation des médicaments génériques : résultats d'une étude menée auprès des patients et professionnels de santé sur la région Aquitaine en 2014. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01153886

HAL Id: dumas-01153886

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01153886>

Submitted on 20 May 2015

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 de Bordeaux
Collège Santé-U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

Thèse N°16

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **BARTHABURU Suzanne**

Née le 25 novembre 1988 à Mont-de-Marsan

Le 17 décembre 2014

Le point sur l'acceptation des génériques; Résultats d'une étude menée auprès des patients et professionnels de santé sur la région Aquitaine en 2014.

Directeur de thèse

Madame Sarah DJABAROUTI

Jury :

Mme Marie-Claude SAUX	Professeur des Universités, Praticien hospitalier	Présidente
Mme Sarah DJABAROUTI	Maître de Conférences, Praticien hospitalier	Directrice
Mr Jean-Pierre LALUQUE	Pharmacien, Docteur en Pharmacie	Juge

REMERCIEMENTS

A mes parents

Merci d'être toujours là pour moi, de me soutenir et de me supporter.

A Maylis et Charly

Même à l'autre bout du monde je pense à vous ! Vous me manquez et j'ai hâte que vous soyez de retour.

A Ugo

Merci d'avoir supporté mon mauvais caractère dans mes accès de stress. Merci pour ton amour.

A mes amis

Amandine, JB, Sophie, Joanne, vous êtes ma seconde famille. Vous êtes tous parfaits et je vous aime. Dorian, je peux toujours compter sur toi.

A toutes les filles de pharma, Fanny, Sophie, Estelle, Clio, Tiphaine, Marion, Chloé, Charline, pour avoir égayé mes années d'études, et j'en suis sûr les années qui arrivent.

A mes grand parents

Pour leurs encouragements et leur présence.

A tous les autres, amis, familles que je n'ai pas cité mais à qui je pense aussi.

A tous ceux qui ont pris le temps de répondre à mes questionnaires.

A Madame la présidente du jury :

Madame Marie-Claude SAUX

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier à la Pharmacie du groupe hospitalier Sud du CHU de Bordeaux, Université de Bordeaux

Merci à vous de m’avoir donné des informations ayant permis de réaliser ma thèse. Merci de me faire l’honneur de présider mon jury de thèse.
Avec mes sincères remerciements.

A ma directrice de thèse :

Madame Sarah DJABAROUTI

Maître de conférences, Praticien Hospitalier, Pharmacien

Pharmacie Groupe Hospitalier Sud, CHU de Bordeaux

Pour me faire l’honneur de diriger cette thèse, votre disponibilité et vos précieux conseils lors de sa réalisation. Merci pour le temps que vous m’avez consacré. Que ce travail me permette de vous exprimer toute ma reconnaissance !

Mr LALUQUE Jean-Pierre

Docteur en Pharmacie

Pharmacie STERLING à Soustons (40)

Pour avoir accepté avec enthousiasme d’être membre de mon jury. Sachez que je suis très sensible à la gentillesse et au soutien que vous avez manifesté à mon égard. Vous m’avez redonné confiance en moi et en mon métier. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX.....	8
INTRODUCTION.....	9
I) Etat des lieux sur le marché des génériques.....	10
A) Qu'est ce qu'un médicament générique ?	10
B) Enregistrement d'un médicament générique.....	11
1) Le cadre réglementaire.....	11
a) L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	11
b) Inscription au répertoire des génériques	14
c) Dénomination d'un médicament générique	15
2) La bioéquivalence	15
a) Définition	15
b) Les études de bioéquivalence	16
c) Statistiques	17
d) Exonération des essais de bioéquivalence	18
C) Les avantages pour la sécurité sociale.....	19
1) Contexte et perspectives.....	19
a) Des dépenses de santé en progression constante	19
b) Mesures pour maîtriser ces dépenses et inciter au développement des génériques.....	19
2) Le médicament générique comme source d'économie	20
D) Les génériques dans le monde.....	21
E) Le modèle français, unique et performant, mais toujours insuffisant	23
II) Aspects controversés des génériques	26
A) Limite des essais de bioéquivalence.....	26
1) Sont-ils bien respectés ?	26
2) Le terrain d'étude	28
3) La bioéquivalence entre génériques ?	28
B) Au niveau de la production.....	28
1) Respect des normes de production.....	28
2) Contrôle de la teneur en principe actif.....	30
3) Impuretés.....	31
C) Inquiétudes sur certains génériques : cas des médicaments à marge thérapeutique étroite	31
1) Cas des antiépileptiques	32
2) Cas de la lévothyroxine	33
III) Etude réalisée auprès de patients et professionnels de santé de la région Aquitaine en 2014.....	35
A) Introduction.....	35
B) Matériels et méthode	36
1) Population interrogée	36
2) Les questionnaires	36
3) Traitement des données.....	37

C) Résultats.....	38
1) Patient.....	38
a) Données socio-professionnelles (questions 1, 2 et 3).....	38
b) Connaissance des médicaments génériques (questions 4, 5).....	39
c) Expériences personnelles (questions 8, 9, 10, 11, 12).....	42
2) Médecins	44
a) Information sur les médicaments génériques (question 5).....	44
b) Confiance dans les médicaments génériques (question 2).....	44
c) Modalités de prescription (question 3 et 4).....	45
d) Expériences personnelles (question 6).....	45
3) Pharmaciens	46
a) Données personnelles (question 1)	46
b) Information sur les génériques (question 2)	46
c) Ressenti sur la loi « tiers payant contre générique » (question 3).....	47
d) Expériences personnelles (questions 4, 5, 6)	47
D) Discussion.....	49
1) Problème de confiance	49
a) Pour les patients	49
b) Pour les professionnels de santé	50
2) Rôle des professionnels de santé.....	51
3) Comparaison avec d'autres études	52
4) Propositions d'améliorations.....	53
5) Biais de l'étude.....	54
CONCLUSION	55
BIBLIOGRAPHIE.....	57
ANNEXES	61
SERMENT DE GALIEN	65

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

AME : Aide Médicale d'Etat.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

AUC : Aire sous la courbe.

CCP : Certificat Complémentaire de Protection.

CMU : Couverture Maladie Universelle.

CTD : *Common Technical Document*.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

EEN : Excipient à Effet Notoire.

EMA : *European Medicines Agency*.

FDA : *Food and Drug Administration*.

IC : Intervalle de Confiance.

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

ONDAM : Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie.

PA : Principe Actif.

TFR : Tarif de Forfaitaire de Responsabilité.

TPCG : Tiers Payant Contre Générique.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Récapitulatif du cycle administratif des médicaments.

Figure 2 : Schéma des essais de bioéquivalence pour les médicaments génériques.

Figure 3 : Graphique déterminant les différents paramètres pharmacocinétiques.

Figure 4 : Marché des génériques par rapport à l'ensemble des spécialités pharmaceutique en France.

Figure 5 : Diagramme représentant les économies réalisées grâce aux génériques depuis l'an 2000.

Figure 6 : Marché du générique dans les différents pays européens.

Figure 7 : Courbe représentant l'évolution du marché des génériques au fil des années.

Figure 8 : Taux d'utilisation de la mention NS selon les régions.

Figure 9 : Sources d'information des médicaments génériques.

Figure 10 : Diagramme évaluant l'appréciation des patients sur l'information diffusée sur le médicament générique.

Figure 11 : Principales raisons évoquées pour lesquelles les patient utilisent les médicaments génériques.

Figure 12 : Freins à l'utilisation des génériques par les patients.

Figure 13 : Appréciation du Degré d'information des médecins sur le des médicaments génériques..

Figure 14 : Degré de confiance des médecins vis à vis des génériques.

Figure 15 : Problèmes rencontrés avec les génériques par les médecins.

Figure 16 : Ancienneté d'exercice des pharmaciens.

Figure 17 : Appréciation des informations diffusées sur les génériques par les pharmaciens.

Figure 18 : Facteurs évoqués pas les pharmaciens limitant la substitution.

Figure 19 : Problèmes rencontrés avec les génériques par les pharmaciens.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau comparatif du contenu du dossier d'AMM d'un princeps et d'un générique.

Tableau 2 : Bilan des contrôles des matières premières réalisés entre 2007 et 2011 par l'ANSM.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients.

Tableau 4 : Tableau comparatif des proportions de réponse « bien à très bien » en fonction de l'âge.

Tableau 5 : Tableau comparatif des proportions de réponse « bien à très bien » en fonction du sexe.

INTRODUCTION

Aujourd'hui la pression économique exercée sur le système de santé est à son paroxysme. Pour preuve, on peut observer les pratiques gouvernementales qui ne cessent de d'instaurer des systèmes de régulation des coûts pharmaceutiques. C'est dans cette conjoncture économique que le médicament générique a fait son apparition dans nos habitudes de santé. Malgré l'intérêt économique qu'il représente, le générique semble souffrir d'un problème de confiance, en particulier à l'égard de son efficacité et notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. La réussite de la politique de substitution par un générique se résume aujourd'hui à l'attitude finale du consommateur.

Quel est le point de vue du patient ? Que connaît-il des médicaments génériques et a-t-il confiance en eux ? Quelle est l'attitude des professionnels de santé vis à vis du générique et sont-ils pleinement convaincus ?

Pour tenter de convaincre les patients d'utiliser le médicament générique, l'assurance maladie a organisé des campagnes d'information et a mis en place différentes réformes, en particulier la loi « tiers payant contre générique » en 2012. Même si son utilisation a augmenté, il semble encore pâtir d'une mauvaise réputation. Plusieurs études réalisées sur le sujet montrent que le médicament générique est globalement bien accepté mais qu'il n'est pas jugé équivalent au princeps.

L'objectif de mon travail est d'évaluer l'acceptation du médicament générique par le patient et par les différents professionnels de santé, médecins généralistes et pharmaciens d'officine. Dans une première partie, nous présenterons le médicament générique, et son parcours, de l'AMM à sa commercialisation. Dans une seconde partie, seront discutés les aspects controversés de l'utilisation des médicaments génériques. Enfin, nous rapportons les résultats d'une étude que nous avons menée en 2014 et qui évalue l'acceptation du médicament générique par les patients, les médecins et les pharmaciens d'officine de la région Aquitaine.

I)Etat des lieux sur le marché des génériques

A) Qu'est ce qu'un médicament générique ?

D'après l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique, modifié par la loi n°2008-1330 du 21 juillet 2009-Art.3 :

« Sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. 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 ; »

En résumé, le médicament générique est défini comme devant répondre à 3 critères :

- avoir la même composition qualitative et quantitative en **principes actifs** que le médicament de référence;
- avoir la même **forme pharmaceutique** que le médicament de référence ;
- avoir démontré sa **bioéquivalence** avec la spécialité de référence par des études de biodisponibilité appropriées.

B) Enregistrement d'un médicament générique

1) Le cadre réglementaire

a) *L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)*

Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dite AMM.

Le médicament « candidat » à l'obtention d'une AMM est examiné à partir d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Aujourd'hui ce dossier est rédigé dans un format standardisé : le format CTD (Common Technical Document). Ce format est utilisé en Europe, aux États-Unis et au Japon. Les pays d'Asie utilisent un type de dossier différent : l'ASEAN CTD (1).

Dans le format CTD, les informations sont organisées en 5 parties :

- **Module 1** : informations administratives
- **Module 2** : « résumés » des Modules 3, 4 et 5
- **Module 3** : documents sur les propriétés chimiques (et/ou biologiques) du médicament, sa fabrication et son contrôle (stabilité, etc.)
- **Module 4** : les informations non-cliniques (ou pré-cliniques), c'est-à-dire chez l'animal
- **Module 5** : les informations cliniques, c'est-à-dire chez l'Homme

Un dossier d'AMM pour une nouvelle molécule comporte des milliers de pages. Il décrit à la fois la fabrication de la substance active (souvent à partir de documents type Certificat de conformité à la pharmacopée européenne ou Drug Master File qui aident à l'évaluation de la substance), la fabrication du produit fini, les études cliniques et non-cliniques.

Le dossier peut être abrégé lorsqu'il s'agit d'un médicament générique selon l'article R.5121-28 du code de la santé publique, seule la démonstration de la qualité pharmaceutique et de la bioéquivalence, étant nécessaires à l'obtention de l'AMM. Lorsque la bioéquivalence est démontrée, les spécialités sont considérées comme ayant le même profil de sécurité et d'efficacité. Certaines informations ne sont alors pas requises (principalement les études cliniques) (2) (tableau 1).

Tableau 1 : Tableau comparatif du contenu du dossier d'AMM d'un princeps et d'un générique

DOSSIER	PRINCEPS	GENERIQUE
Module 1	Informations administratives	Informations administratives
Module 2	Résumé du dossier	Résumé du dossier
Module 3 : qualité	Données chimiques et pharmaceutiques	Données chimiques et pharmaceutiques
Module 4 : sécurité	Données toxicologiques	Exonération
Module 5 : efficacité	Données cliniques complète	Etude de bioéquivalence

En pratique, le dossier d'AMM pour le médicament générique doit donc démontrer :

- La qualité du médicament : origine, mode d'emploi et spécifications des matières premières, méthodes de fabrication et de contrôle du produit fini, reproductibilité de cette qualité d'un lot à l'autre et maintien de cette qualité. Les données demandées sur la qualité sont identiques pour le princeps et le générique.
- La similarité du médicament générique à la spécialité de référence : elle doit être justifiée par des études comparatives des compositions, des caractéristiques physico-chimiques et pharmaco-techniques.
- L'efficacité et la sécurité du produit : elles sont documentées et extrapolées par la simple démonstration de la bioéquivalence du médicament générique à la spécialité de référence.

L'AMM est délivrée : soit par la Commission européenne via un avis de l'European Medicines Agency (EMA), soit par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

Il existe deux types de procédures de demande d'AMM : **les procédures communautaires**, utilisées lorsque le médicament est destiné à plusieurs Etats membres de la Communauté européenne, et **la procédure nationale** destinée aux médicaments qui ne sont pas

commercialisés dans plus d'un Etat membre (1).

La commercialisation d'un médicament générique ne peut se faire avant l'expiration de la protection conférée par le brevet attaché à la molécule du princeps. Le brevet obtenu sur la base de 3 critères (la nouveauté, l'inventivité et l'application industrielle potentielle), protège une molécule pour une durée de vingt ans avant que celle-ci ne tombe dans le domaine public. Il confère à son titulaire un droit exclusif d'exploitation. Le plus souvent, le brevet débute dès que la molécule est identifiée mais compte-tenu de la durée nécessaire à son développement, l'innovation ne bénéficie d'une protection commerciale effective que de 8-10 ans en moyenne pour faire un retour sur investissement. Ainsi, une protection spécifique a été mise en place pour l'innovation pharmaceutique : le Certificat Complémentaire de Protection (CCP) déjà intégré dans la loi française depuis juin 1990, qui donne une protection supplémentaire de cinq ans à l'échéance du brevet (3) (Figure 1).

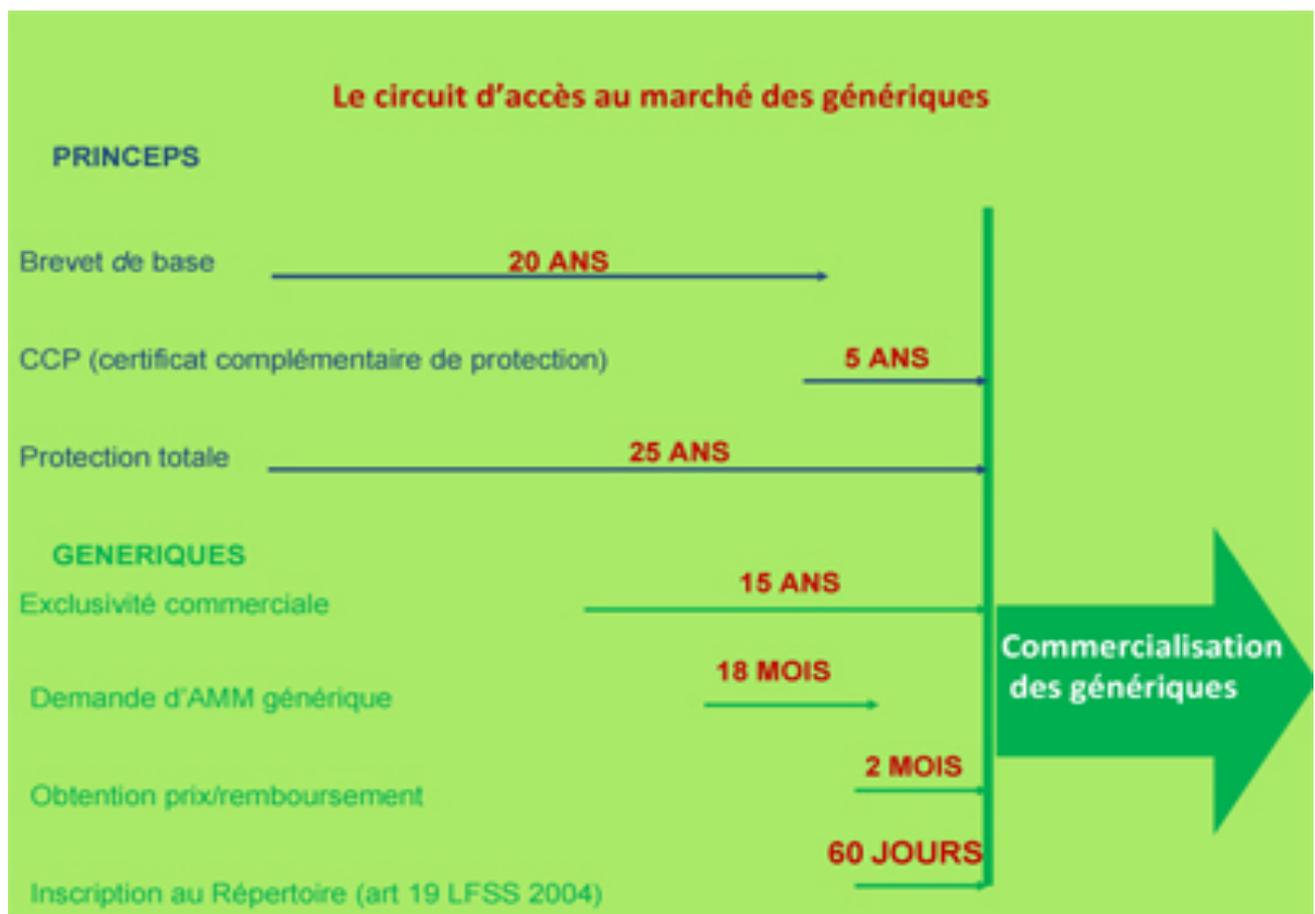


Figure 1 : Récapitulatif du cycle administratif des médicaments (source Gemme).

b) Inscription au répertoire des génériques

La substitution par le pharmacien d'un médicament générique est conditionnée par l'obtention d'une AMM pour ce médicament et son inscription au répertoire des génériques.

Dès lors que la spécialité est autorisée comme un médicament générique, elle fait l'objet d'une inscription au répertoire des groupes génériques, conformément aux dispositions de l'article L.5121-10 du Code de la Santé Publique : *« le directeur général de l'agence procède à l'inscription de la spécialité générique dans le répertoire des groupes génériques au terme d'un délai de 60 jours, après avoir informé de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché de celle-ci le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence. Toutefois, la commercialisation de cette spécialité générique ne peut intervenir qu'après l'expiration des droits de propriétés intellectuelles, sauf accord du titulaire de ces droits. »*

Conformément aux dispositions du code de la santé publique, le Directeur général de l'ANSM, identifie les spécialités génériques en vue de leur inscription au répertoire. Il informe le titulaire de l'AMM de la spécialité de référence de l'octroi de l'AMM générique de sa spécialité. Puis, au terme d'un délai minimum de 60 jours, durant lequel le détenteur du brevet du princeps peut faire valoir ses droits auprès du génériqueur, la spécialité générique est inscrite automatiquement au répertoire.

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

Le Répertoire a pour intérêt de lister pour un même médicament de référence, l'ensemble de ses spécialités génériques. Il présente dans un groupe générique, les spécialités princeps et leurs génériques définis par le même principe actif et même dosage. Surtout, il énumère tous les excipients à effet notoire. Il garantit à l'utilisateur une efficacité thérapeutique rigoureusement identique. Il est établi et actualisé par l'ANSM (4).

Les spécialités génériques inscrites sont les seules opposables en termes de substitution par le pharmacien.

c) *Dénomination d'un médicament générique*

Le Code de la Sécurité sociale prévoit dans l'article L162-17-1 que les médicaments génériques ne peuvent être inscrits sur la liste des médicaments remboursables que sous deux types de dénomination :

- Une dénomination commune internationale (DCI) assortie d'une marque ou du nom du fabricant
- Nom de fantaisie suivi de « Gé »

Exemple : Naproxène de sodium® Teva, en DCI, Antalnox®Gé, en nom de fantaisie, tous deux génériques de l'Apranax®.

Actuellement, la DCI est plus souvent utilisée, pour environ 75% des génériques, ce qui tend vers une harmonisation internationale et un langage commun entre les patients et les différents acteurs de la santé, permettant ainsi de diminuer les confusions. C'était le but recherché lors de sa création en 1953 par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Il est en effet plus simple de retenir un seul nom (bien que parfois très compliqué selon les molécules), plutôt que plusieurs (5).

2) La bioéquivalence

a) *Définition*

La bioéquivalence est l'absence d'une différence significative de la biodisponibilité d'un principe actif à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée.

La biodisponibilité est un paramètre pharmacocinétique qui représente la quantité intacte de principe actif administré sous forme de médicament qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint (biodisponibilité sanguine).

Pour être bioéquivalent, on doit retrouver dans l'organisme qui reçoit le médicament générique une quantité de substance active similaire à celle retrouvée avec le médicament de marque, avec un intervalle d'acceptation de 80 à 125 % . Cette variabilité de - 20% / +25% est reconnue en raison du caractère aléatoire des tests sur l'homme. Par exemple, un corps

humain n'assimile pas le médicament de la même manière selon l'heure de la journée.

b) *Les études de bioéquivalence*

L'étude de bioéquivalence garantit que le médicament générique a **la même activité thérapeutique** que la spécialité princeps.

Si le médicament générique est bien accepté en France, c'est avant tout parce qu'il propose la même qualité et la même efficacité que le médicament de référence. Le niveau de qualité des génériques français est un des meilleurs du monde.

Sa qualité, sa sécurité et son efficacité sont « scientifiquement » démontrées et contrôlées comme équivalentes au médicament de référence dit princeps, aux différentes étapes de sa vie de médicament.

La bioéquivalence, élément de base du dossier d'AMM d'un générique, est donc évaluée par une étude de biodisponibilité relative comparant les principaux paramètres pharmacocinétiques (t_{max} , C_{max} et AUC) du générique par rapport au médicament princeps.

Selon le guideline de l'EMA, « *Guideline on the investigation of bioequivalence* », deux médicaments contenant une même substance active sont considérés comme bioéquivalents s'ils sont équivalents pharmaceutiques ou alternatifs pharmaceutiques et si leurs biodisponibilités après administration de la même dose molaire se situent dans les limites prédéfinies. Ces limites ayant été fixées afin de garantir un comportement *in vivo* comparable, c'est-à-dire une similarité en termes de sécurité d'emploi et d'efficacité.

Les essais de bioéquivalence comparant un générique à un princeps mesurent les AUC et les C_{max} individuels pour chacun des sujets participants à l'étude, et calculent une AUC et une C_{max} moyennes pour chacun des médicaments testés. L'IC 90% du rapport de ces valeurs moyennes doit être compris dans l'intervalle d'acceptabilité 80-125% pour le C_{max} et l'AUC (7) (8).

Le design standard d'une étude de bioéquivalence est une étude en dose unique, randomisée, croisée à 2 périodes et 2 séquences, réalisée chez le volontaire sain. Une période de « wash out » suffisamment longue au regard de la demi-vie (5 demi-vies) doit être instaurée entre les 2 périodes (Figure 2).

Les essais doivent être réalisés au minimum chez 12 sujets (en moyenne 24-36). Le nombre de sujets à inclure dans l'essai est défini en fonction de la différence à mettre en évidence et des variations inter- et intra-individuelles. Il s'agit de sujets sains, le plus souvent jeunes, non fumeurs et sans antécédents d'alcoolisme ou de prise de stupéfiants et d'indice de masse corporel compris entre 18,5 et 30 kg/m². Aucun traitement associé n'est admis et les conditions d'alimentation sont parfaitement standardisées (le plus souvent à jeun d'au moins 8h) (9).

Ces conditions parfaitement contrôlées sont destinées à faciliter la mise en évidence, si elles existent, de différences entre les formes pharmaceutiques.

S'il existe plusieurs doses qui sont proportionnelles, il suffit de démontrer la bioéquivalence sur une ou deux doses selon la proportionnalité de la composition et la linéarité pharmacocinétique.

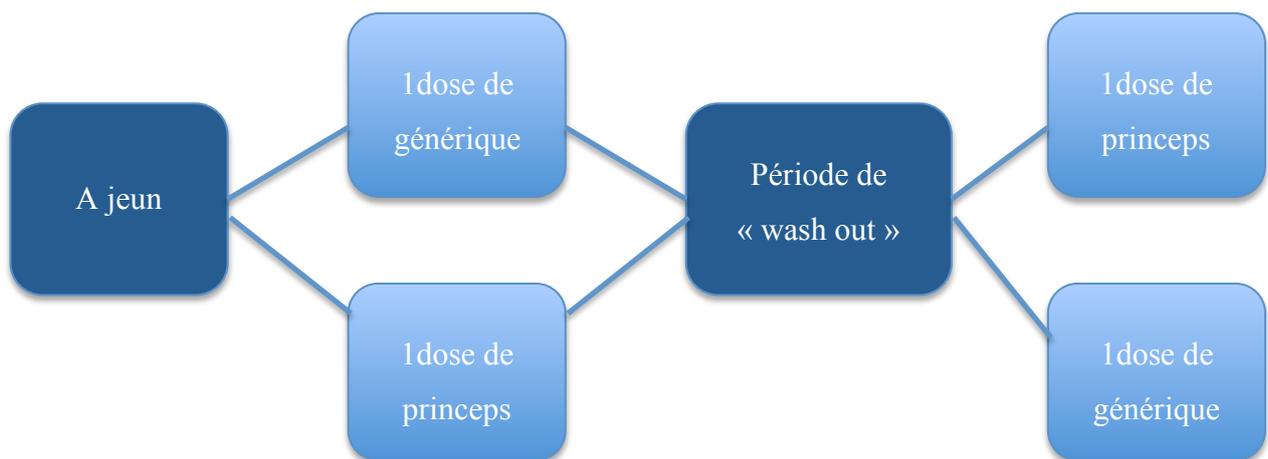


Figure 2 : Schéma des essais de bioéquivalence pour les médicaments génériques (9).

c) Statistiques

L'**aire sous la courbe** (abrégée en ASC ou AUC, pour l'anglais *Area Under Curve*) est la mesure de l'aire de la surface située sous le tracé d'une fonction mathématique dessinée dans un repère. Formellement, cette valeur correspond à l'intégrale de cette fonction. Dans le domaine de la pharmacocinétique, on utilise l'aire sous la courbe d'un graphique représentant la concentration plasmatique d'un médicament en fonction du temps (figure 3) (10).

La C_{max} correspond à la concentration maximale observée et la T_{max} au temps nécessaire pour atteindre la C_{max} , c'est à dire le délai pour atteindre l'effet pharmacocinétique (figure 3) (10).

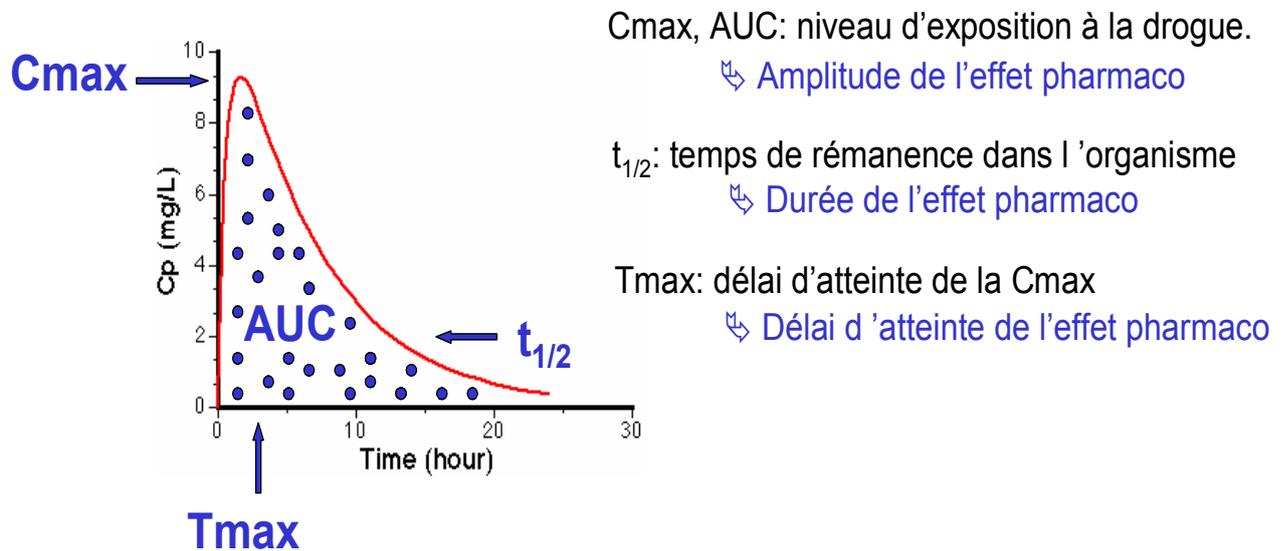


Figure 3 : Graphique déterminant les différents paramètres pharmacocinétiques (10).

L'étude statistique est effectuée après transformation logarithmique des valeurs expérimentales des AUC et C_{max} . Le test statistique doit être un test ANOVA.

Une seule étude de bioéquivalence positive, répondant aux critères mentionnés ci-dessus, suffit pour qu'un générique obtienne une AMM.

Les autorités ont prévu que les critères d'acceptabilité pour les études de bioéquivalence puissent être adaptés dans certaines circonstances spécifiques, telles que des formes pharmaceutiques particulières (exemple des microémulsions pour lesquelles il est demandé de faire des études de bioéquivalence non seulement à jeun mais également avec prise de nourriture), ou les médicaments à marge thérapeutique étroite (modification de l'intervalle d'acceptabilité).

d) Exonération des essais de bioéquivalence

En France, les critères de dispense de ces essais de bioéquivalence sont principalement basés sur l'absence de risque représenté par le générique. D'après l'article 55121-9 du Code de la

Santé Publique, un générique peut être exonéré des études de bioéquivalence s'il répond à au moins une des deux conditions suivantes :

- Le dossier d'AMM du générique est une simple duplication de celui du princeps, les techniques, le lieu de production et l'origine du principe actif (PA) sont identiques.
- La biodisponibilité du générique n'est pas susceptible de différer de celle du princeps.

C) Les avantages pour la sécurité sociale

1) Contexte et perspectives

a) Des dépenses de santé en progression constante

Dans la plupart des pays de l'OCDE (Organisation de Coopération de développement Economique), les dépenses de santé croissent à un rythme important. Ce rythme de progression peut être parfois même supérieur à celui du PIB. Ces dépenses de santé vont continuer d'augmenter du fait du vieillissement de la population et de l'importance des pathologies à traiter.

Dans ce contexte économique, l'Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie (ONDAM) a fixé son taux de progression des dépenses de santé à 2,7% en 2013 au lieu de 2,8% depuis 2010 et de 3,7% en 2009 (11).

b) Mesures pour maîtriser ces dépenses et inciter au développement des génériques

Les Etats disposent de 2 mesures pour maîtriser et supporter ces dépenses :

- agir sur l'offre :
 - o par le biais d'une politique sur les prix,
 - o par le biais des taux de remboursement,
 - o ou par la prise en charge de nouveaux médicaments
- agir sur la demande en incitant :
 - o les médecins à prescrire en génériques,
 - o les pharmaciens à dispenser des génériques

- les patients à demander la délivrance de médicaments génériques

C'est dans cet « environnement économiquement contraint » que les médicaments génériques trouvent leur place et devront se développer dans les années à venir. Ils permettent d'économiser plus de **1,3 Milliards d'€uros** par année courante (11).

2) Le médicament générique comme source d'économie

En 2002, le médicament générique représentait une boîte sur vingt des ventes en officine. En 2013, il représentait une boîte sur trois selon les données du Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation des Statistiques (GERS) (11) (figure 4). Même si leur utilisation a bien augmenté, cela ne représente que 30% du marché des médicaments remboursable en volume et 15,5% en valeur.

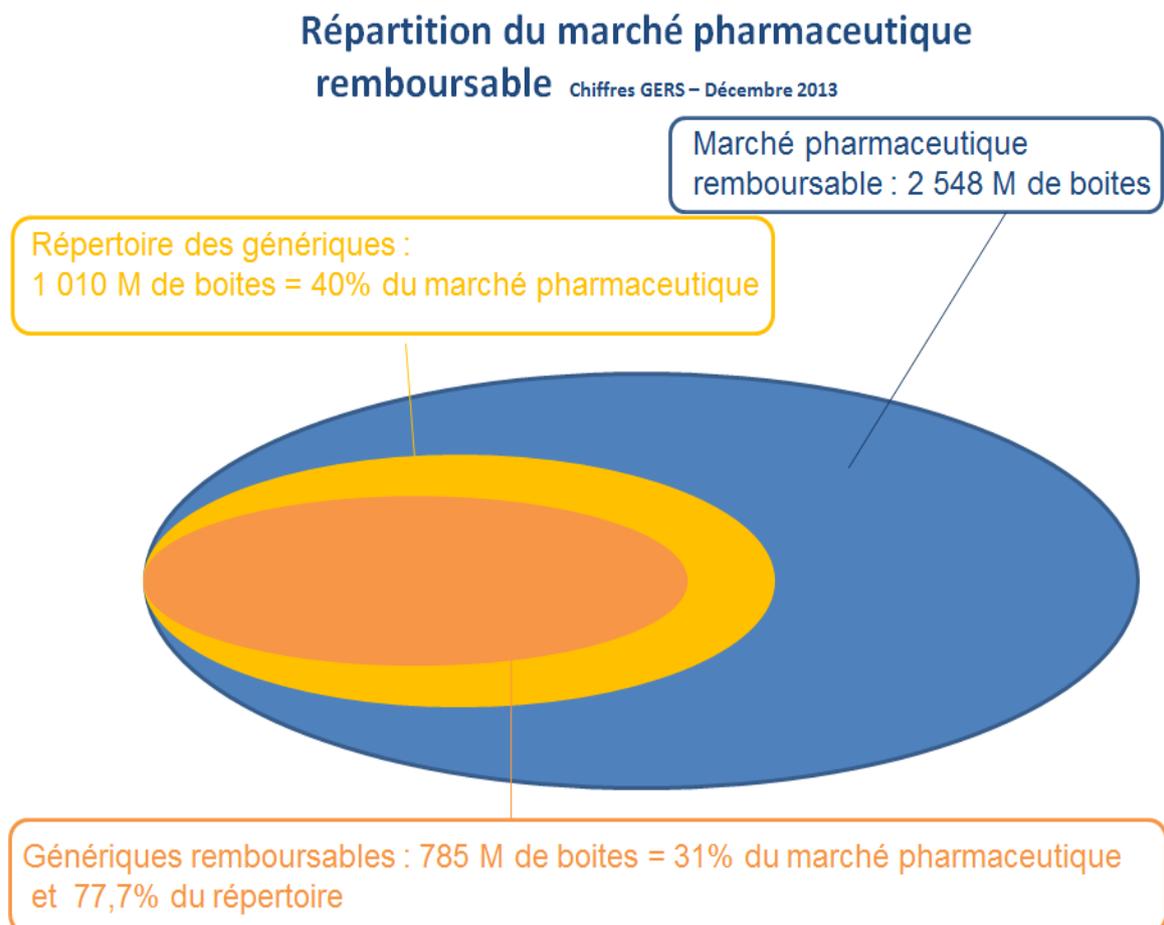


Figure 4 : Marché des génériques par rapport à l'ensemble des spécialités pharmaceutiques en France (source Gemme).

En 2013, les économies réalisées grâce aux génériques représentent 2,4 Milliards d'€uros. Depuis 2000, les économies cumulées sont de 15,5 Milliards d'€uros, selon les données du GEMME (12) (figure 5). En comparaison avec l'Allemagne ou le Royaume Uni, les médicaments génériques représentent plus de 3 boîtes sur 4. Si le médicament était utilisé dans les mêmes proportions en France, 2,4 milliards d'euros supplémentaires seraient économisés chaque année sur les dépenses du médicament.

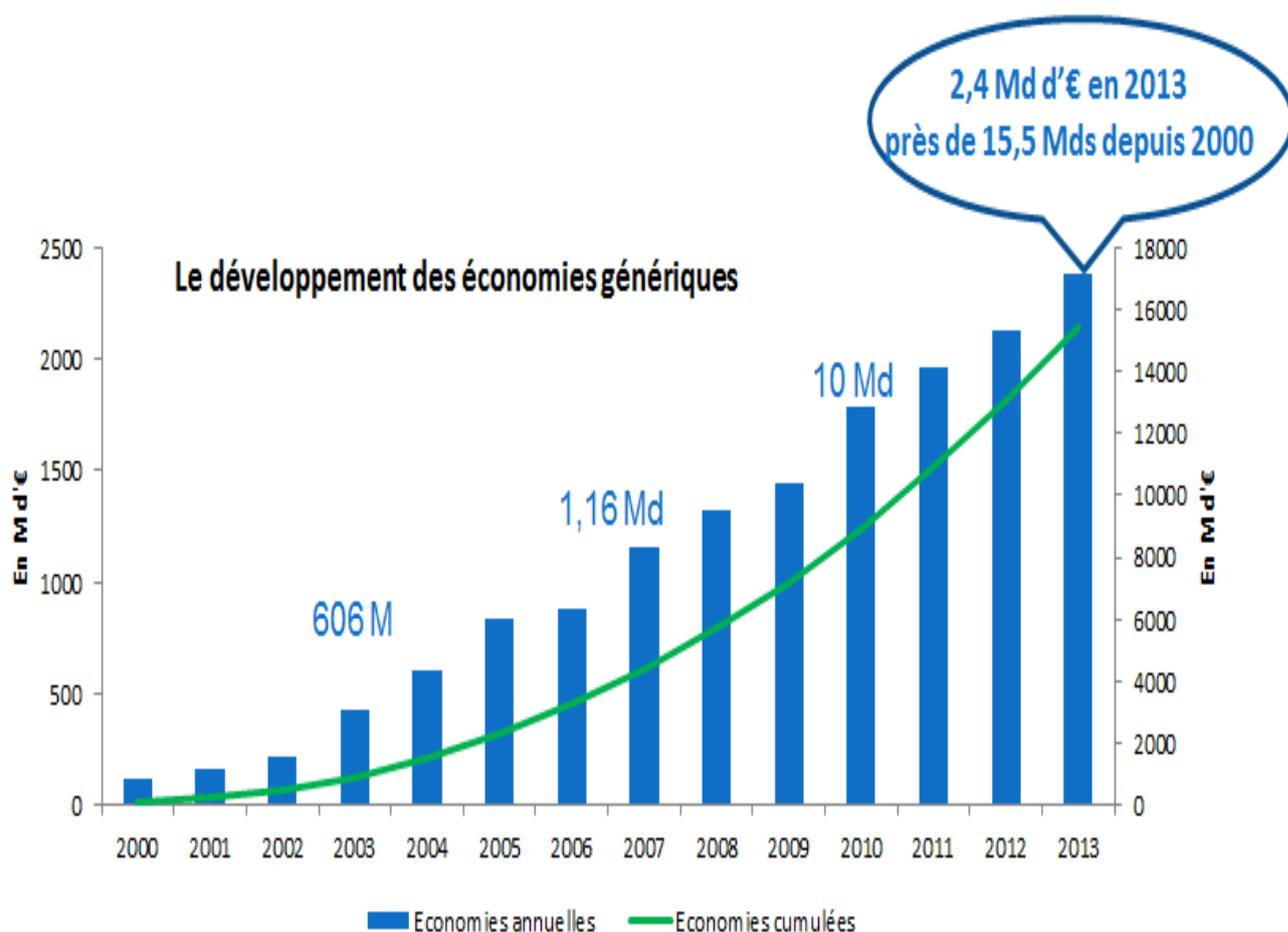


Figure 5 : Diagramme représentant les économies réalisées grâce aux génériques depuis l'an 2000 (source Gemme).

D) Les génériques dans le monde

Les 8 principaux marchés mondiaux sont : Les Etats unis, l'Allemagne, la France, la Grande Bretagne, le Canada, l'Italie, l'Espagne et le Japon. Ils représentent 84% des ventes mondiales. **Les Etats Unis sont le plus important marché de produits génériques au monde** avec 42% des ventes mondiales. Dans ces pays, le médicament générique tient un rôle majeur dans la maîtrise des dépenses de santé, l'équilibre et la survie des modèles de

protection sociale. Dans les pays en voie de développement il constitue un enjeu pour l'accès aux soins des populations.

Le marché européen des génériques varie selon les pays :

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

Les systèmes de santé des pays du Nord sont en tête des marchés de génériques et pratiquent des politiques incitatives par rapport aux génériques, avec un contrôle budgétaire de la prescription médicale assortie de la prescription en DCI, et des sanctions en cas de dépassement de budget.

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

La Pologne est le pays européen qui substitue le plus de médicaments génériques par rapport aux médicaments princeps. La France se place en 13^{ème} position mais la progression en 7 ans est remarquable (figure 6) (13).

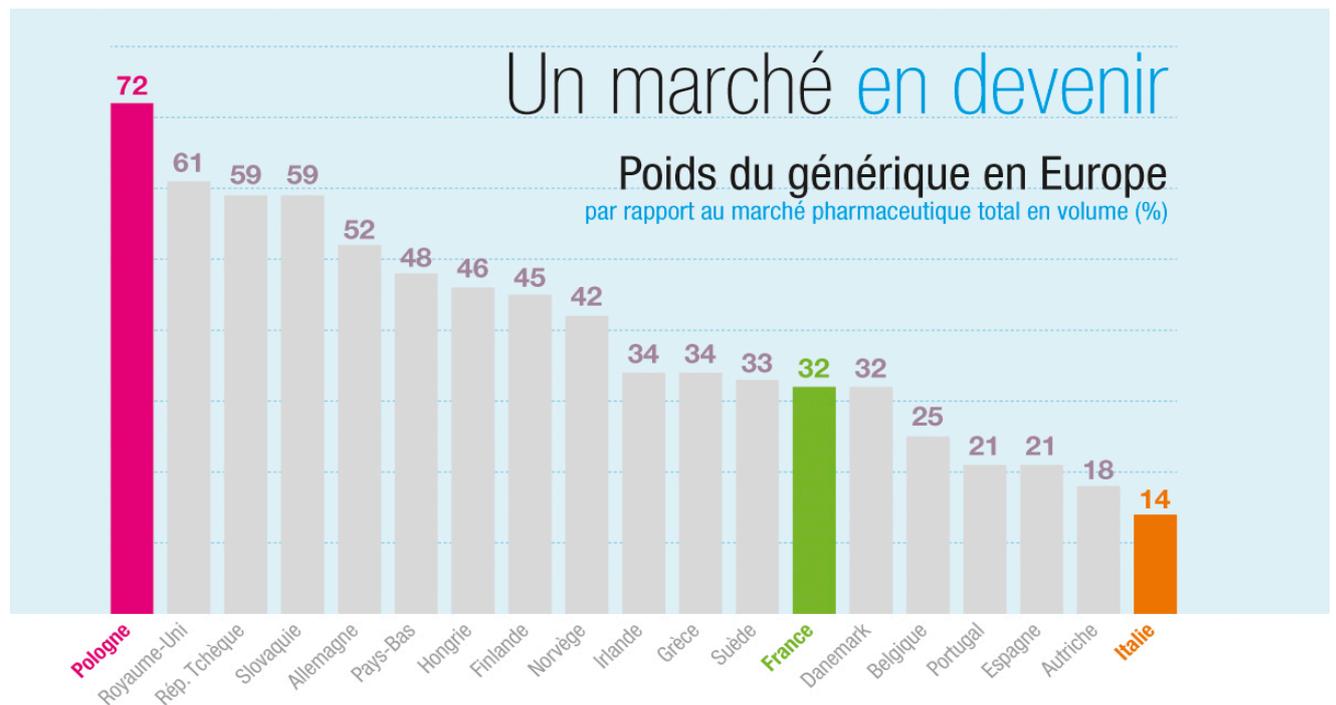


Figure 6 : Marché du générique dans les différents pays européens (source Giropharm).

Entre ces 2 modèles, **la France a trouvé une position originale** qui est aujourd'hui regardée comme un des systèmes de développement du générique les mieux organisés, les plus régulés et les plus efficaces. Tout ce qu'ont mis en place les pouvoirs publics dans le domaine du générique depuis 10 ans est d'une rare cohérence (14) (15).

E) Le modèle français, unique et performant, mais toujours insuffisant

Pour le développement des génériques, l'assurance maladie a eu besoin de plus que la seule volonté des différents acteurs de la santé, et pour convaincre les patients, il a fallu les motiver autrement qu'en comptant sur leur responsabilité spontanée pour aider leur système de santé.

Elle a d'abord mis en place le TFR (Tarif Forfaitaire de Responsabilité), en 2003 par le LFSS (Loi de Financement de la Sécurité Sociale), visant les médicaments peu prescrits. Le principe consiste à rembourser l'assuré sur le prix du générique et non plus sur le prix public du médicament. Il concerne aujourd'hui environ 2600 spécialités (sur plus de 14000 remboursables) (16).

Le 6 juin 2012, l'assurance maladie met en place le TPCG (Tiers Payant Contre Générique). Les assurés qui refusent de se faire délivrer des médicaments génériques doivent alors régler les médicaments pour lesquels ils ont refusé le générique. Ils peuvent ensuite demander le remboursement à leur caisse d'assurance maladie. Cette mesure s'applique à tous, y compris au bénéficiaire de la CMU (Couverture Maladie Universelle) et de l'AME (Aide Médicale d'Etat) (17).

Le tiers payant reste possible pour les trois exceptions suivantes :

- Les médicaments soumis au TFR
- Lorsqu'il existe des génériques dont le prix est supérieur ou égal à celui du princeps
- Dans le cas où le médecin a indiqué la mention « non substituable », en toute lettre et manuscrite en face du médicament.

En 2012, une progression de 9,5% a été constatée grâce à la loi TPCG (18) (figure 7). La progression est remarquable. Elle est le fruit de l'implication des acteurs qui sont les pouvoirs publics, les pharmaciens, les patients et les laboratoires de médicaments génériques. **Cette**

situation conduit à considérer le modèle français du générique comme un exemple de réussite.

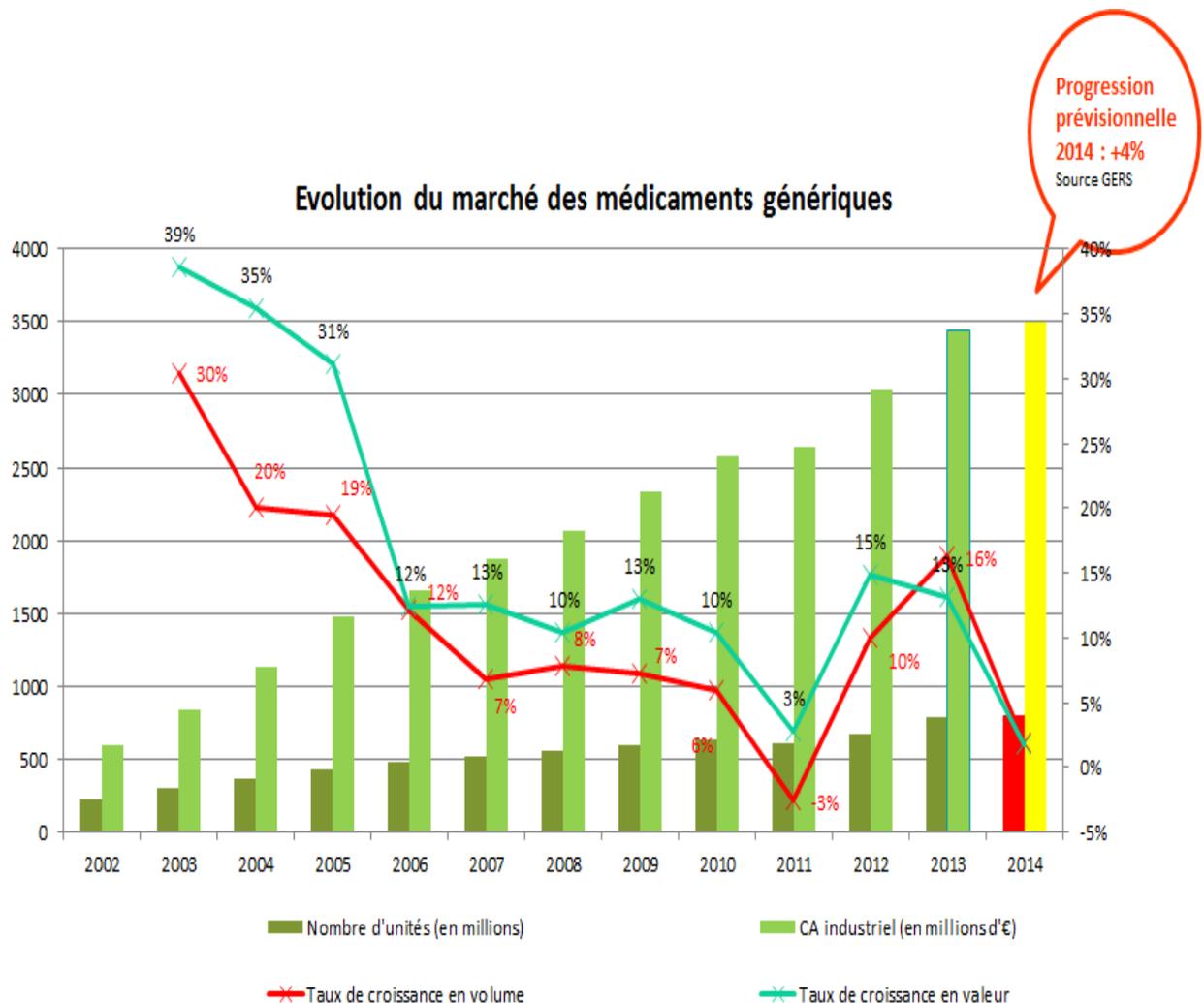


Figure 7 : Courbe représentant l'évolution du marché des génériques au fil des années (source Gemme).

En fin d'année 2013, **85% de substitution** a été atteint au sein du Répertoire des spécialités génériques. Quand un générique est proposé, il est pleinement accepté par les patients.

Mais si ce marché est « dynamique », il connaît néanmoins une progression insuffisante liée au phénomène d'érosion du Répertoire. Une fois que le médicament est générique, les laboratoires de référence « *switchent* » sur d'autres produits de marque à même effet thérapeutique. Ils créent de nouvelles campagnes de communication qui sensibilisent le médecin alors que la communication sur la spécialité générique disparaît. Cette migration vers un autre médicament de marque de la même classe thérapeutique a eu pour effet de limiter la substitution par le pharmacien (18). Cette situation a été analysée par la Commission européenne comme un outil de la mise en place de nombreuses stratégies d'entrave au

développement des génériques par les laboratoires princeps (dépôt de brevets secondaires, litiges et conflits, campagnes de dénigrement, stratégies de contournement des génériques ...).

De plus, depuis la mise en place de la mesure TPCG, le marché du générique a enregistré en juillet 2014 sa plus importante baisse (moins 11% en valeur). Le taux de substitution a aussi chuté à 75,1%, niveau le plus bas depuis le début de l'année (figure 6). Ainsi, après le rattrapage découlant de la mesure TPCG, le marché du générique est de nouveau à l'arrêt.

En effet, aucune mesure n'a été prise ni pour permettre de rectifier la structure de la prescription, en augmentant par exemple l'utilisation de la DCI sur les ordonnances, ni pour reconstruire la confiance des patients et des professionnels de santé.

Le médicament générique semble donc souffrir d'une mauvaise réputation et reste encore très controversé !

II) Aspects controversés des génériques

Depuis leur arrivée sur le marché, plusieurs études ont décrit suite à la substitution par des génériques, l'irruption d'effets secondaires inconnus avec le produit princeps ou la réapparition de symptômes qui avaient disparus. Ces phénomènes s'observent en particulier dans des pathologies comme la dépression, l'épilepsie, l'insuffisance thyroïdienne ou les maladies cardiovasculaires, suggérant une moins bonne efficacité et un risque accru d'effets indésirables.

A) Limite des essais de bioéquivalence

1) Sont-ils bien respectés ?

Une grande partie des gouvernements au niveau mondial a décidé de mettre en place des génériques des médicaments vendus dans leurs pays. Dans la grande majorité de ces pays, une simple étude de bioéquivalence suffit le plus souvent pour obtenir une autorisation de mise sur le marché. Le seul intérêt du générique est de réduire le coût de traitement, ce dernier étant jugé équivalent au produit original mais acheté à un coût plus faible.

Pourtant, une étude française publiée sur PLOS One et menée par l'Unité 738 de l'INSERM à l'Hôtel-Dieu (AP-HP)-université Paris Descartes, remet en question la qualité scientifique des études de bioéquivalence (19).

Les scientifiques de l'INSERM ont retrouvé seulement 134 études de bioéquivalence publiées entre début 2005 et fin 2008, grâce à une recherche électronique selon certains mots clés dans la base de données de PubMed. Lors d'un premier tri, ils ont été obligés d'éliminer 55 publications (41%) parce qu'il n'était pas possible de savoir si la molécule à laquelle était comparée le générique était le médicament original ou un autre générique. Parmi les 79 articles restant, 63 portaient sur des médicaments à marge thérapeutique large et 16 sur des médicaments à marge thérapeutique étroite, ainsi dénommée car la dose thérapeutique n'est jamais très éloignée de la dose toxique, nécessitant un contrôle accru (médicaments pour l'hypothyroïdie, l'épilepsie, les anticoagulants...). Les analyses des 79 études ont réservé aux

scientifiques une surprise de taille, quand à la qualité et à la rigueur scientifique des publications :

- Une seule était enregistrée dans une base de données internationales sur les essais cliniques.
- La bioéquivalence était faite en moyenne sur 24 patients seulement.
- La méthodologie scientifique n'était précisée que dans 34% des publications.
- Dans une des études, n'arrivant pas à démontrer la bioéquivalence du générique, les auteurs reconnaissent avoir augmenté le nombre de patients en cours d'étude, une méthode scientifiquement proscrite.
- Seules 56% des études citent le pays où elles ont été réalisées.
- La moitié des études ont été réalisées en Asie.
- Des participants déjà malades sont recrutés dans certaines études.
- La randomisation des malades, la méthodologie qui attribue à un malade le médicament princeps et à un autre le générique à testé, n'est correct que dans 15% des études.
- Le fait que les patients et les médecins ne savent pas qui reçoit le générique et qui reçoit le vrai traitement, afin que les résultats ne soient pas influencés (double aveugle), est respecté dans moins de 16% des cas.
- La population analysée n'est pas claire dans un tiers des publications (données de certains patients non précisées).

Enfin, parmi les études qui concluaient à une bioéquivalence du générique par rapport au comparateur, un tiers ne répondaient pas aux critères demandés par la Food and Drug administration Américaine et 17% ne répondent pas aux critères exigés par l'Agence Européenne du Médicament.

Cette analyse, montre que les articles rapportant des comparaisons génériques/médicaments princeps sont d'une qualité scientifique discutable et ne répondent pas aux critères scientifiques exigés pour valider des médicaments. En conclusion, une plus grande transparence des résultats publiés ainsi qu'une meilleure diffusion des études de bioéquivalence serait souhaitable.

2) Le terrain d'étude

Les sujets chez lesquels sont effectuées les comparaisons cinétiques sont des volontaires de 18 à 55 ans, sains, non fumeurs, ne prenant aucun médicament. Leur nombre est calculé en fonction de la variabilité du paramètre étudié et de la puissance statistique recherchée. Le minimum requis est de 12, ce qui est très faible (20).

De plus, si le médicament représente un risque pour un individu sain, l'étude est réalisée sur des patients donc des sujets malades, ce qui peut influencer sur la pharmacocinétique du médicament.

3) La bioéquivalence entre génériques ?

La bioéquivalence s'établit pour un générique vis-à-vis d'un médicament *princeps*. En conséquence, deux génériques d'un *princeps* ne satisfont pas automatiquement à ce critère de bioéquivalence entre eux. Leur interchangeabilité peut poser problème en particulier pour des médicaments à marge thérapeutique étroite. Par ailleurs, un patient à qui l'on délivre des génériques pourra se voir proposer par son pharmacien à chaque renouvellement une marque différente, avec emballage, forme ou couleur de comprimé différente, autant de sources de confusion et d'erreurs de prise, en particulier chez les patients les plus âgés.

Le principe du générique n'est pas à remettre en cause. En revanche, le principe de la substitution est discutable, non seulement entre princeps et générique mais aussi entre génériques. En effet, les pharmaciens peuvent en effet changer de fournisseur de génériques assez fréquemment et même si chacun séparément satisfait aux normes cinétiques de bioéquivalence, les génériques sont toujours et uniquement évalués par rapport au princeps, mais jamais entre eux (21).

B) Au niveau de la production

1) Respect des normes de production

Les impératifs de production à bas coût peuvent inciter certains fabricants de médicaments, génériqueurs ou fabricants de princeps, à contourner les normes de production coûteuses imposées par les autorités de santé.

Le génériqueur indien *Ranbaxy* a été en 2006 sous le coup d'une inculpation criminelle aux États-Unis pour avoir falsifié l'ensemble des données de bioéquivalence de ses produits génériques, mais l'administration américaine a reconnu par la suite avoir mal compris la documentation fournie par *Ranbaxy*. En parallèle, les autorités de santé américaines avaient interdit une trentaine de médicaments de ce laboratoire sur le sol américain. De même pour plusieurs traitements pour l'infection par le VIH, à destination de l'Afrique, financés par le gouvernement américain. En effet, ils étaient issus de centres de production indiens ne remplissant pas les critères d'innocuité imposés pour pouvoir être commercialisés et administrés sans danger. Le 21 décembre 2009, Ohm laboratories, une filiale de *Ranbaxy*, a été rappelée à l'ordre par les autorités sanitaires américaines du fait des défaillances dans ses processus de fabrication (concernant des génériques de médicaments antidiabétiques et antidépresseurs). Le 15 avril 2010, *Ranbaxy* rappelle deux lots de génériques d'antibiotiques par voie intraveineuse car des patients ont découvert qu'ils changeaient anormalement de couleur au moment de leur reconstitution (22) (23).

Le même jour, la FDA a rappelé à l'ordre le génériqueur *Apotex*, premier laboratoire pharmaceutique canadien, lui reprochant à nouveau des défaillances sérieuses dans les processus de fabrication de leurs médicaments génériques.

Le génériqueur islandais *Actavis Totowa* a dû procéder à un rappel de lots de digoxine susceptibles de contenir 2 fois la dose de substance active malgré une alerte des autorités de santé à la suite de l'inspection de leur site de production en 2006. Le 1^{er} août 2008, le génériqueur a dû rappeler une soixantaine de médicaments génériques défectueux issus de son centre de production de Little Falls. Ce génériqueur détient plus de 50 % du marché de la digoxine. Les médicaments incriminés auraient été commercialisés pendant près de 2 ans. Le nombre de décès imputables à ce défaut de qualité n'a pas été évalué (25).

Les laboratoires *Ethex* (qui produisent non seulement des génériques mais aussi des princeps) ont retiré volontairement du marché un lot de morphine susceptible de contenir 2 fois la dose en substance active (26).

Enfin le génériqueur suisse *Sandoz* (filiale du groupe Novartis, fabricant de médicaments princeps) a reçu des autorités de santé américaines une mise en garde concernant ses méthodes de production d'un médicament utilisé en cardiologie, le métoprolol; cette même mise en garde a aussi été émise par l'Organisation mondiale de la santé qui a relevé 41

défaillances sérieuses par rapport aux Bonnes pratiques de fabrication (27) (28).

2) Contrôle de la teneur en principe actif

Les spécialités du répertoire des génériques et leurs principes actifs font l'objet d'enquêtes de contrôle spécifiques en laboratoire par l'ANSM depuis 1999. Elles portent sur environ 200 spécialités du répertoire par an. Ces contrôles sont toujours effectués de façon comparative entre spécialités génériques et spécialités de référence. Ils sont systématiquement précédés d'études comparatives des dossiers (origines de production, les spécifications de qualité, les méthodes d'analyse). Ces contrôles portent sur des analyses physicochimiques et éventuellement microbiologiques selon la forme pharmaceutique.

En lien avec cette activité de contrôle des médicaments génériques, un contrôle des matières premières (principes actifs pharmaceutiques) associées est effectué par l'ANSM. Dans ce cadre, durant la période 2007-2011, 626 lots de matières premières ont été analysés, dont 41 lots dans un contexte de suspicion de défaut de qualité. Ces 626 lots de matières premières contrôlés correspondent à l'analyse d'un total de 58 familles de principes actifs pharmaceutiques. Vingt six non-conformités ont été détectées, dont 7 pour les 41 lots cités précédemment (tableau 2).

De même que pour les médicaments ces non-conformités donnent lieu à des mesures correctives adaptées.

Tableau 2 : Bilan des contrôles des matières premières réalisés entre 2007 et 2011 par l'ANSM.

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

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

D'une façon générale, les échantillons contrôlés sont fournis par le titulaire de l'AMM. Néanmoins, et dans un souci de mieux cibler les lots analysés, l'ANSM a mis en place en 2010 un programme d'inspection dont les prélèvements sont effectués à son initiative en fonction des facteurs de risques potentiels (29).

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

3) Impuretés

Les impuretés inhérentes à toute synthèse sont nominalement réduites à un taux acceptable par purification. Malheureusement, comme dit plus haut, les impératifs de profit peuvent amener à des allègements de ces étapes de purification qui sont souvent couteuses en temps et moyens. Il est donc impératif que des tests soient effectués régulièrement par des organismes comme l'ANSM par exemple. Ceci pourrait avoir une importance significative pour des médicaments pris sur de longues durées car ces impuretés pourraient amener des effets secondaires néfastes.

C) Inquiétudes sur certains génériques : cas des médicaments à marge thérapeutique étroite

Pour certains médicaments, des différences de dose ou de concentrations relativement légères peuvent entraîner des échecs thérapeutiques et/ou des effets indésirables graves.

Ces médicaments sont appelés médicaments à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire que la différence entre la dose toxique et la dose thérapeutique est faible. Cette caractéristique implique pour la majorité de ces médicaments un suivi de leurs concentrations sanguines. Ce monitoring permet de vérifier que les concentrations sanguines du médicament se trouvent

dans un intervalle thérapeutique efficace et non toxique et ainsi, permet d'adapter la posologie en conséquence.

Pour ces médicaments, une adaptation plus restrictive de la bioéquivalence a été proposée, plus restrictives, avec un IC 90% pour le ratio des AUC devant être compris entre 90 et 112 %, les bornes de l'IC pour la Cmax restant par contre inchangées (30).

1) Cas des antiépileptiques

Dans le cas des antiépileptiques, la substitution princeps-générique a suscité des positions très hétérogènes. Ainsi, seuls quelques rapports anecdotiques mais anciens ont été publiés sur l'augmentation des crises suite à d'une substitution automatique des antiépileptiques princeps par des génériques. Ces données de la littérature sur les conséquences cliniques de la substitution princeps-générique concernent essentiellement la carbamazépine et la phénytoïne, caractérisées par une pharmacocinétique non linéaire et un potentiel inducteur enzymatique important.

Des études récentes concernant la mesure des concentrations sanguines d'antiépileptiques après administration de génériques et de princeps sont contradictoires. Il a été ainsi rapporté que pour la lamotrigine la substitution par un générique n'entraînait pas de changement de sa concentration plasmatique, ni une plus grande variabilité pharmacocinétique (29). En revanche, une autre étude faite auprès de 70 cliniciens américains a rapporté 50 cas cliniques de patients épileptiques équilibrés qui ont eu un épisode de crise ou une augmentation de la fréquence de crises après substitution par un générique. Les antiépileptiques concernés étaient la phénytoïne (15 cas), l'acide valproïque (14 cas), la carbamazépine (7cas), la gabapentine (8cas), et le zonisamide (8cas). Chez 26 patients pour lesquels les concentrations plasmatiques étaient déterminées avant et après l'épisode de crise après substitution par un générique, 21 avaient des concentrations plasmatiques diminuées lors de l'épisode de crise (32).

Compte-tenu de ces données contradictoires et suite à une enquête approfondie, les conclusions de l'ANSM ont été que « La responsabilité des médicaments génériques ne peut être affirmée dans la survenue de crises épileptiques observées chez les patients à l'occasion de la substitution d'un médicament antiépileptique. Les données disponibles ne permettent pas d'apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la maladie épileptique. De plus les données de l'enquête ne permettent pas

d'affirmer que les cas rapportés soient liés à un défaut de bioéquivalence des génériques par rapport aux princeps »... « En conclusion, l'efficacité et la sécurité des médicaments génériques n'est pas remise en cause. Pour autant, l'Agence souligne l'importance primordiale du dialogue entre le prescripteur et le patient sur la possibilité d'une substitution, compte tenu de la nature même de la maladie épileptique » (33).

Malgré ces absences de preuve de différence princeps-génériques, il faut rappeler que l'épilepsie est une pathologie connue pour être l'objet de fluctuations spontanées des manifestations cliniques. Une détérioration du contrôle des crises lors d'un changement de médicament pourrait être simplement le fait du hasard ou liée à des facteurs sans lien direct avec le médicament prescrit. En effet, une des principales causes de crises lors du passage à un générique évoquée est la crainte du patient vis-à-vis d'un médicament qui lui a été imposé alors qu'il était bien équilibré. Ceci souligne l'importance de ne pas imposer une substitution d'un médicament à marge thérapeutique étroite à un patient épileptique, que ce soit de la part du médecin ou du pharmacien (34).

2) Cas de la lévothyroxine

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

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

Cependant, la lévothyroxine est une substance à marge thérapeutique étroite. En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5 µg. Ainsi, chez certains patients, une variation de l'exposition systémique, même très faible, éventuellement occasionnée par le changement de formulation à base de lévothyroxine sodique, peut perturber l'équilibre thérapeutique (35).

Compte tenu des variations individuelles possibles, l'ANSM recommande, en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine sodique, une surveillance de

l'équilibre thérapeutique (spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique) (36).

En conclusion, il semble que certains aspects des génériques sur leur production, leur effet en clinique soient flous et controversés. Ceci peut représenter une limite à la prescription, la substitution des génériques et l'acceptation des génériques par le patient. Deux ans après la mesure « tiers payant contre générique », il nous semblait intéressant de réaliser une étude évaluant l'acceptation du générique par le patient, le pharmacien et le médecin, afin de mieux cerner les freins à une plus large substitution

III) Etude réalisée auprès de patients et professionnels de santé de la région Aquitaine en 2014.

A) Introduction

Depuis la mise en place de la mesure « tiers payant contre générique » en 2012, le marché du générique a enregistré en juillet 2014 sa plus importante baisse en volume et le taux de substitution a diminué à 75,1%, niveau le plus bas depuis son instauration (45).

Une étude de l'Assurance Maladie souligne également les disparités importantes dans l'utilisation de la mention non substituable (NS) par les médecins entre les régions françaises (figure 8) (37).

Taux de NS à la ligne de produit par région

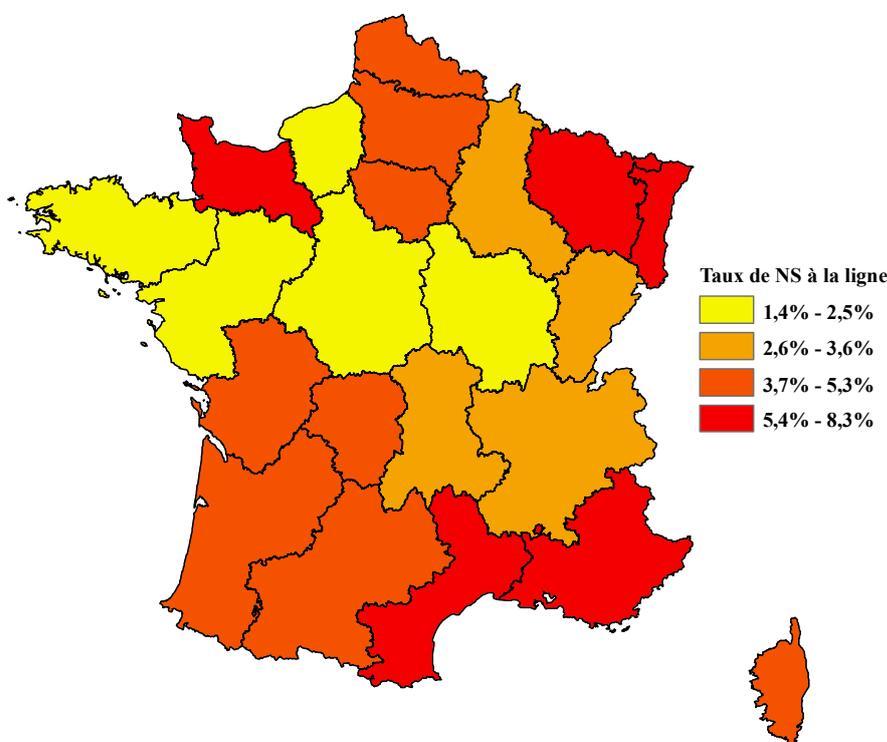


Figure 8 : Taux d'utilisation de la mention NS selon les régions.

Dans la région Aquitaine, le taux d'ordonnance comportant la mention NS est relativement important en comparaison aux autres régions. Aucune étude n'ayant encore été réalisée dans cette région, il sera intéressant de comparer nos résultats avec d'autres études afin de mettre en évidence d'éventuelles différences de perception et de comportement à l'égard du générique entre nos régions.

Dans les études précédentes réalisées sur le même sujet, l'appréhension du médicament générique est analysée soit chez le patient, soit chez les professionnels de santé. La conviction, chez le patient, que le médicament générique est égal au médicament de base se fonde en partie sur les connaissances du pharmacien et/ou du médecin. Cependant, ces connaissances ne semblent pas optimales et le scepticisme des professionnels reste important.

L'objectif de notre étude est d'étudier à la fois le ressenti du pharmacien, du médecin et du patient dans notre région, afin de voir quels sont les principaux freins au développement des médicaments génériques dans le monde officinal et quelles solutions peuvent être envisageables pour améliorer la substitution.

B) Matériels et méthode

1) Population interrogée

L'étude a été réalisée dans la région Aquitaine à l'aide de questionnaires et essentiellement dans le département des Landes. Aucun critère d'exclusion n'a été retenu et le remplissage des questionnaires était basé sur le volontariat. Les professionnels de santé interrogés provenaient essentiellement de Mont de Marsan dans les Landes. Une majorité des patients sont également de Mont de Marsan, voir des Landes et certains étaient de Bordeaux en Gironde.

Au total, Nous avons recueilli l'opinion de 66 patients, 15 pharmaciens et 14 médecins.

2) Les questionnaires

Les questionnaires ont été réalisés et adaptés à partir d'études antérieures sur le même sujet (41) (42). Les réponses aux questionnaires ont été recueillies entre février et septembre 2014.

Les questionnaires comportaient principalement des questions fermées. En fin de questionnaire, quelques lignes étaient consacrées aux remarques éventuelles.

Le questionnaire destiné aux patients a été diffusé par internet ou distribué directement dans des pharmacies (pharmacie Sterling à Soustons et pharmacie Terral à Mont de Marsan) (*Annexe 1*). Celui des pharmaciens a été diffusé par mail (*Annexe 3*). Celui destiné aux médecins a été distribué à la clinique des Landes ainsi qu'à d'autres médecins de ville (*Annexe 2*). Ce dernier comportait seulement 8 questions afin que les médecins puissent le remplir en moins de 5 minutes.

Pour l'ensemble des questionnaires, les informations recueillies étaient les suivantes :

- Données personnelles :
 - Du patient : âge, sexe, activité professionnelle, est-il atteint d'une maladie chronique ?
 - Du médecin : année d'installation, modalité de prescription (logiciel, DCI).
 - Du pharmacien : année d'installation, taux de substitution.
- Connaissance et information sur le médicament générique
 - Pour le patient : appréciation de sa propre connaissance du générique.
 - Pour le médecin : interrogation sur sa confiance dans le médicament générique.
 - Pour le pharmacien : ressenti deux ans après la mise en place du dispositif « tiers payant contre générique ».
 - Pour tous : évaluation/appréciation des informations mises à leur disposition.
- Expériences personnelles avec le médicament générique (acceptation, refus et raisons).

3) Traitement des données

Les questionnaires ont été créés sur *Google drive* et ont été remplis directement en ligne grâce à internet. *Google drive* synchronise automatiquement les données dans un tableau *Excel* et crée directement une analyse des données sous la forme graphique choisie.

Tous les questionnaires ont été remplis de façon anonyme.

C) Résultats

1) Patient

a) Données socio-professionnelles (questions 1, 2 et 3)

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 3. Les personnes ayant répondu au questionnaire sont majoritairement des femmes 67% pour 33% d'hommes. La majorité des personnes ayant répondu se situe dans la tranche d'âge 25-35 ans (39%) puis chez les plus de 65 ans avec 30%. Les principales professions représentées sont les employés/ouvriers (33%) et les retraités (30%). Enfin, 42% des patients interrogés suivent un traitement au long cours.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients.

Sexe	Homme	33%
	Femme	67%
Age	Moins de 25 ans	6%
	Entre 25 et 35 ans	39%
	Entre 35 et 50 ans	6%
	Entre 50 et 65 ans	18%
	Plus de 65 ans	30%
Profession	Inactivité	6%
	Retraité	30%
	Etudiant	12%
	Agriculteur	3%
	Employé/ouvrier	33%
	Cadre/chef d'entreprise	15%
	Profession libérale/artisant	0%

b) Connaissance des médicaments génériques (questions 4, 5)

La principale source d'information sur les médicaments génériques provient des pharmaciens (73%), suivie des médecins (42%). On trouve ensuite les médias (36%), les amis et la famille (21%) et internet (15%). Seulement 6% pour la sécurité sociale et les mutuelles (figure 9).

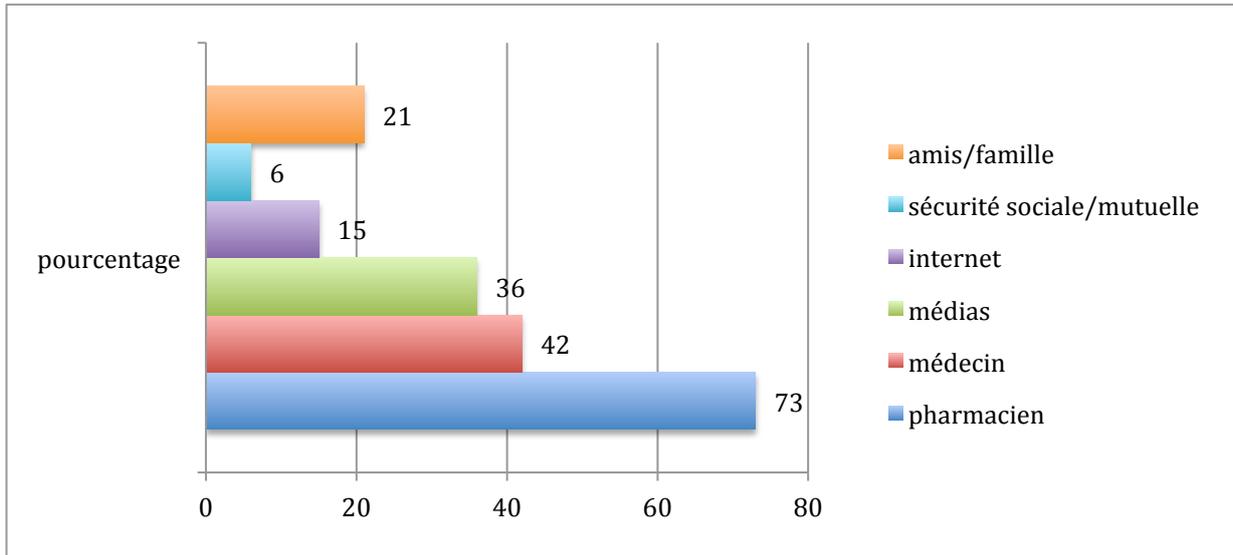


Figure 9 : Sources d'informations des médicaments génériques pour les patients.

L'autoévaluation des patients sur leur connaissance du médicament générique a montré que 55% des patients interrogés estiment connaître « peu à pas du tout » les médicaments génériques et 57% des patients interrogés se sentent « peu à pas du tout » informés sur le médicament générique (figure 10).

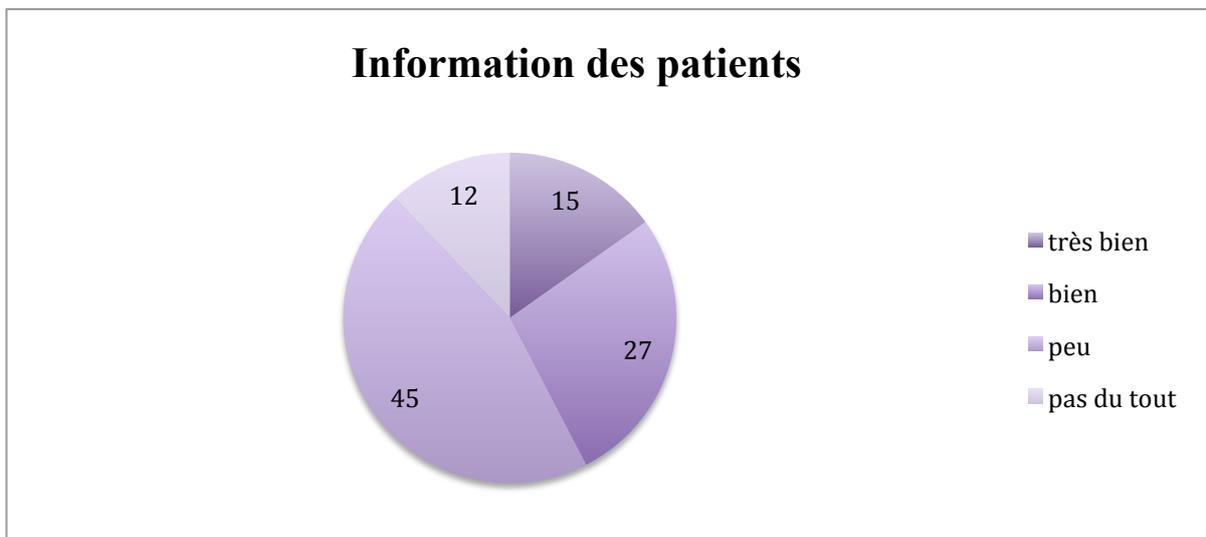


Figure 10 : Diagramme évaluant l'appréciation des patients sur l'information diffusées sur le médicament générique.

Une majorité de patients estime donc ne pas bien connaître le générique et ne se sent pas bien informée.

Pour les patients suivant un traitement au long cours, 71,4% ont répondu qu'ils connaissaient bien à très bien les génériques. Pour les patients ne suivant pas de traitement au long cours, seulement 27,8% ont répondu qu'ils connaissaient bien à très bien le médicament générique. **Suivre un traitement au long cours améliore donc la connaissance du patients sur le médicament générique.**

L'âge ne semble pas être un facteur influençant la connaissance des médicaments génériques. En effet, quelque soit la tranche d'âge, environ 50% des personnes ont répondu qu'ils connaissaient « bien à très bien » les génériques (tableau 4).

Tableau 4 : Tableau comparatif des proportions de réponse « bien à très bien » en fonction de l'âge.

Age	Réponse « bien à très bien »	Effectif	Proportion
Moins de 25 ans	2	4	0,5
Entre 25 et 35 ans	12	26	0,46
Entre 35 et 50 ans	2	6	0,33
Entre 50 et 65 ans	4	10	0,4
Plus de 65 ans	10	20	0,5
Ensemble	30	66	0,45

De même, le sexe ne semble pas être non plus un facteur influençant la connaissance des génériques (tableau 5).

Tableau 5 : Tableau comparatif des proportions de réponse « bien à très bien » en fonction du sexe.

Sexe	Réponse « bien à très bien »	Effectif	Proportion
Homme	10	22	0,45
Femme	20	44	0,45
Ensemble	30	66	0,45

Par contre, on observe des différences selon la profession. Ainsi, les pourcentages concernant la réponse 'bien à très bien' vis à vis de la connaissance dans le médicament générique observés étaient les suivants :

- Etudiant : 75%
- Employé/ouvrier : 36,4%
- Retraité : 50%
- Cadre/chef d'entreprise : 40%
- Agriculteur : 0%
- Inactivité : 100%

En premier, nous retrouvons les inactifs. Ensuite, les étudiants sont les mieux informés. En effet, dans les commentaires plusieurs d'entre eux ont fait la remarque que le terme générique était abordé au lycée. Puis, les retraités, qui correspondent le plus souvent aux personnes suivant un traitement au long cours.

c) *Expériences personnelles (questions 8, 9, 10, 11, 12)*

Pour 70% des patients, leur médecin leur a déjà prescrit des médicaments génériques, pour 24% ce n'était pas le cas. Donc 6% ne savaient pas si leur médecin leur prescrivait des génériques ou pas.

Pour 94% des patients, leur pharmacien leur a déjà substitué un médicament par son générique, pour 3% ce n'est pas le cas, et 3% ne savent pas.

Pour 27% des patients, ils ont plus confiance si c'est leur médecin qui leur prescrit. Pour 55%, ils n'ont pas plus confiance si leur médecin leur a prescrit, et 18% ne savent pas.

Les patients utilisent les médicaments génériques parce que (figure 11) :

- Les génériques font faire des économies : 52%
- Ils n'y attachent pas d'importance : 48%
- Ils les tolèrent bien : 33%
- Les génériques sont efficaces : 24%
- Ils ne veulent pas avancer le tiers payant : 9%
- Ils sont faciles d'utilisation : 6%

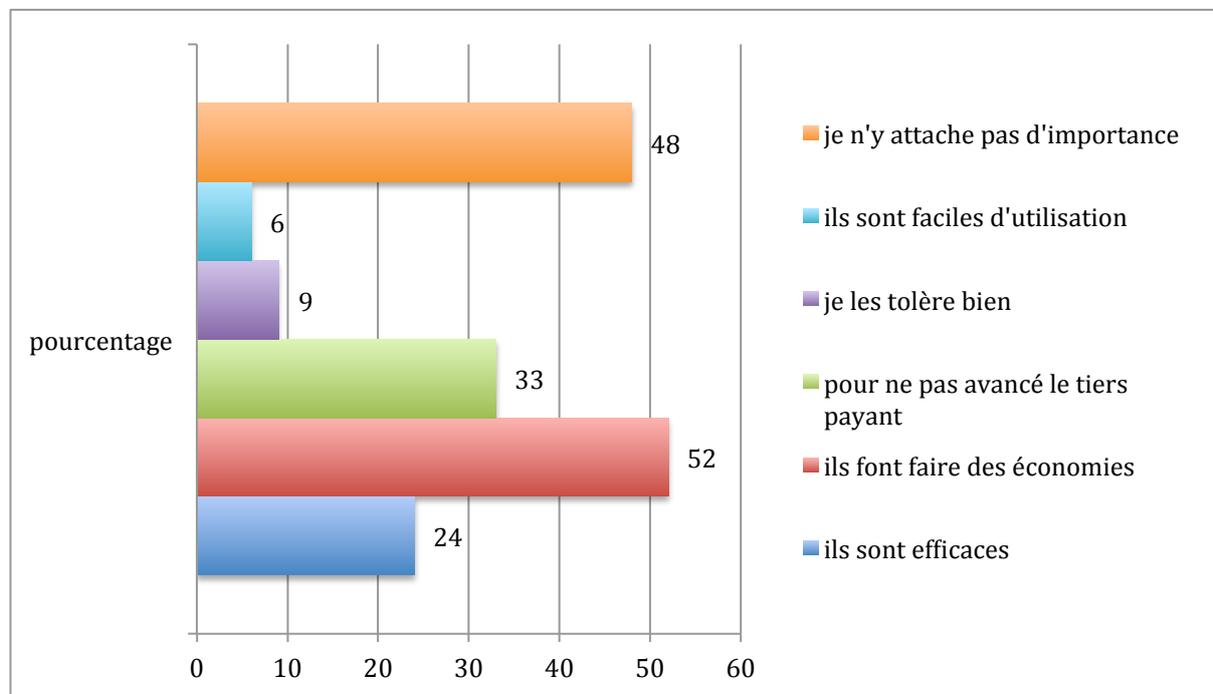


Figure 11 : Principales raisons évoqués pour lesquelles les patient utilisent les médicaments génériques.

Si les patients refusent les médicaments génériques c'est parce que (figure 12) :

- Ils ont eu des effets secondaires non constatés avec le princeps : 21%
- Ils ne veulent pas changer leurs habitudes : 18%
- Ils les estiment moins efficaces : 15%
- Les noms des génériques sont souvent trop compliqués : 12%
- Ils ne sont pas d'accord sur le principe : 9%
- Il faut aider les laboratoires qui font de la recherche : 6%
- Il représente pour eux de la santé 'au rabais' : 3%

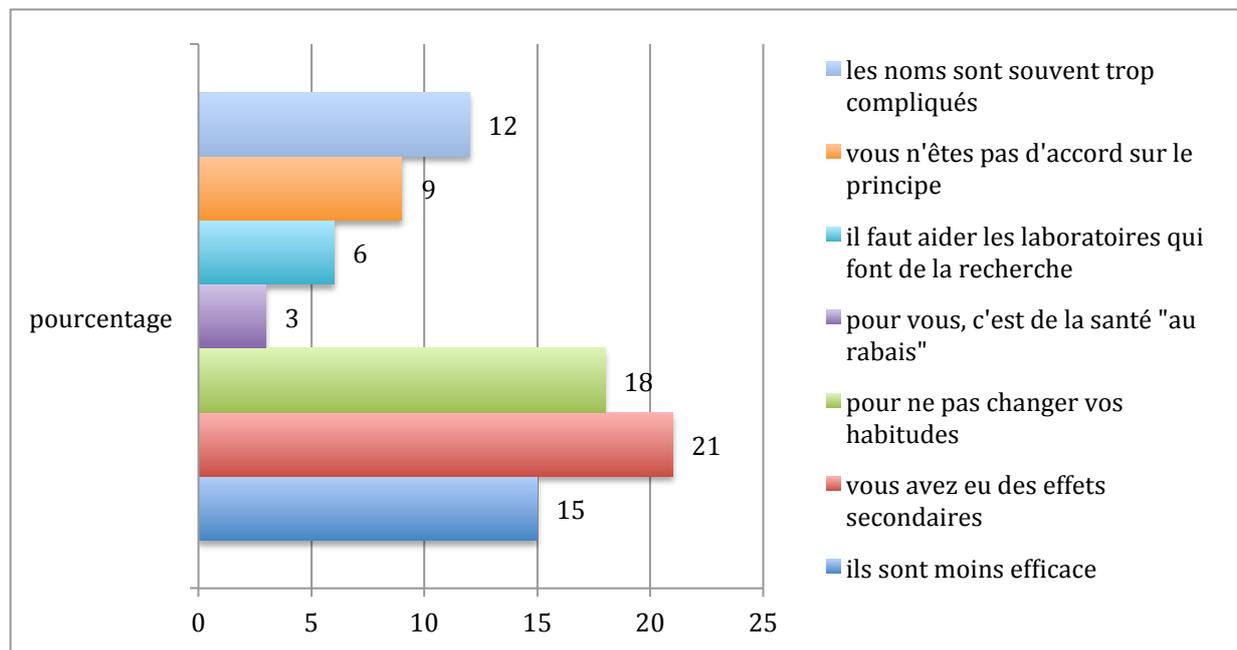


Figure 12 : Freins à l'utilisation des médicaments génériques par les patients.

En résumé, les génériques sont globalement bien acceptés car ils font faire des économies et qu'une grande partie de patients n'y attachent pas d'importance. Cependant, on observe des freins à la substitution dont les principaux sont la survenue d'effets indésirables, un doute sur l'efficacité et le changement des habitudes.

2) Médecins

a) *Information sur les médicaments génériques (question 5)*

Parmi les médecins interrogés, 86% se sentaient peu informés sur les médicaments génériques, seulement 14% se sentaient suffisamment à très bien informés (figure 13).

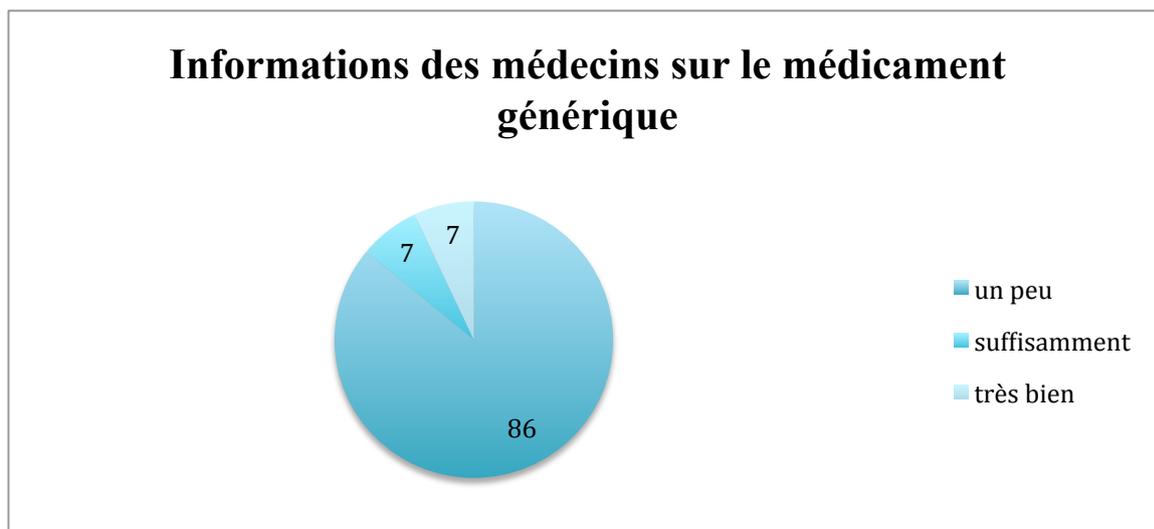


Figure 13 : Appréciation du Degré d'information des médecins sur le des médicaments génériques.

Les médecins ayant répondu qu'ils étaient suffisamment voire très bien informés sont installés depuis moins de 10 ans, alors que 60% des médecins mal informés sont installés depuis plus de 10 ans. **Les nouvelles générations de médecins sont donc mieux informées sur les médicaments génériques.**

b) *Confiance dans les médicaments génériques (question 2)*

Seulement 21,5% des médecins interrogés font « complètement » confiance aux génériques. Une majorité (57%) leurs font « plutôt » confiance et 21,5% leurs font « un peu » confiance. Par contre 0% ont répondu « pas du tout » (figure 14).

Confiance accordé au médicament générique par les médecins



Figure 14 : Degré de confiance des médecin vis à vis des génériques.

c) Modalités de prescription (question 3 et 4)

Seulement 14% étaient aidés d'un logiciel de prescription, et 36% prescrivait en DCI. Tous ceux qui avaient un logiciel prescrivait en DCI.

d) Expériences personnelles (question 6)

Nous avons observé que 71% des médecins interrogés avaient déjà rencontré des problèmes avec les génériques. Ainsi, 36% avaient constaté une perte d'efficacité, 36% une augmentation des effets indésirables et 43% une mauvaise observance due à la confusion des patients (figure 15).

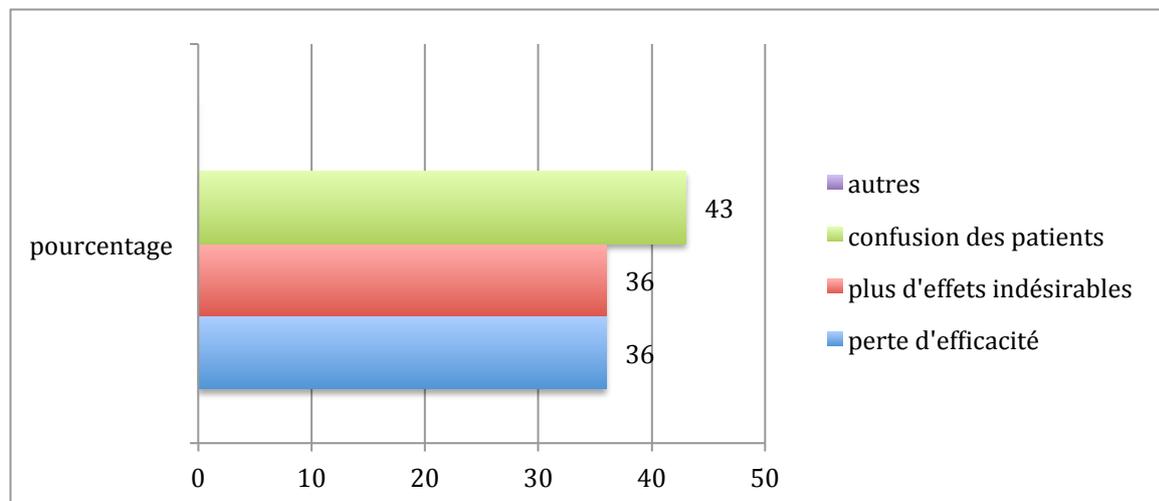


Figure 15 : Problèmes rencontrés avec les génériques par les médecins.

3) Pharmaciens

a) *Données personnelles (question 1)*

L'échantillon de pharmaciens ayant répondu au questionnaire est relativement homogène par rapport à leur ancienneté d'exercice (figure 16).

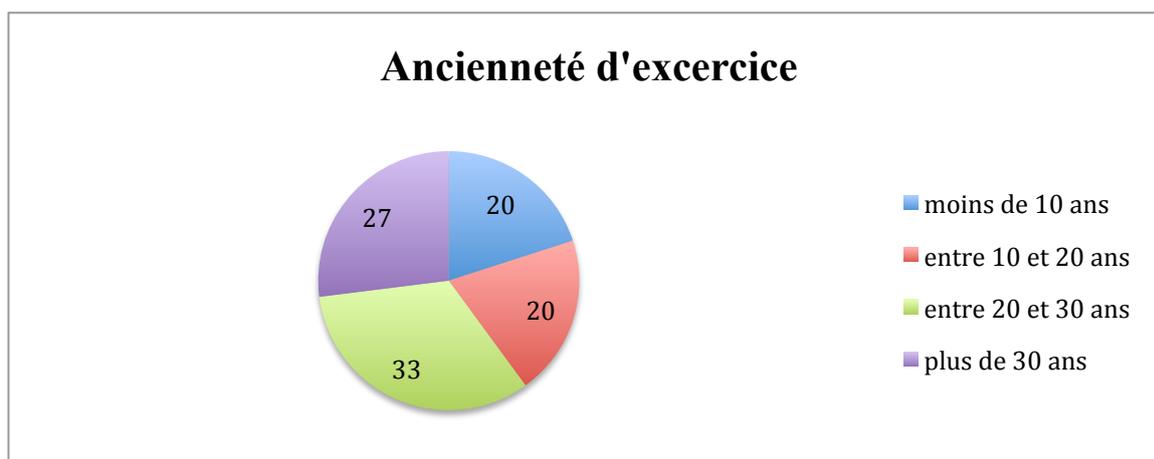


Figure 16 : Ancienneté d'exercice des pharmaciens.

b) *Information sur les génériques (question 2)*

Notre étude montre que 74% des pharmaciens estimaient les informations fournies concernant les génériques « satisfaisantes » à « tout à fait satisfaisantes », contre 27% qui se disaient « moyennement satisfaits » (figure 17).

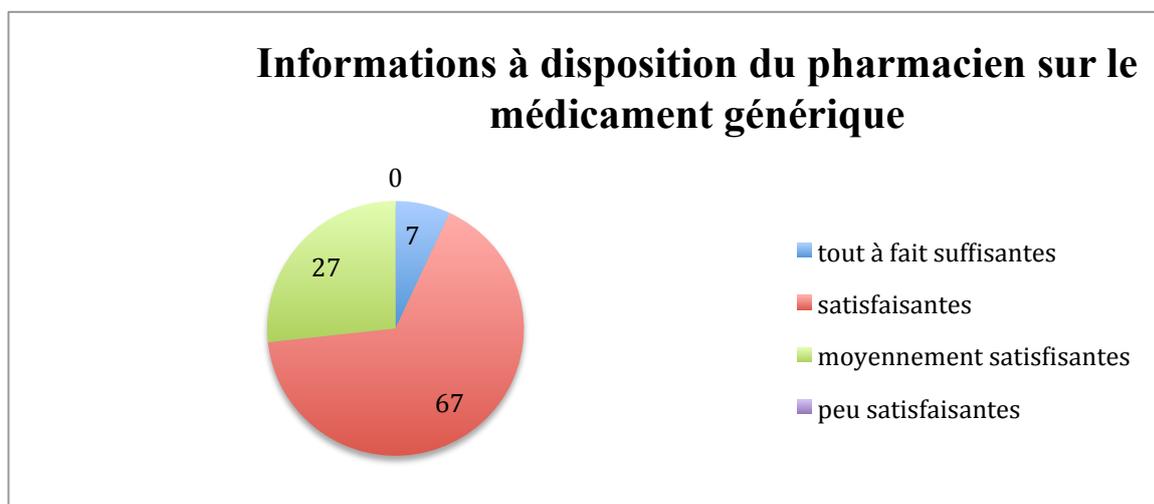


Figure 17 : Appréciation des informations diffusées sur les génériques par les pharmaciens.

Les taux de substitution étaient compris entre 80 et 90% avec une moyenne de 84,7%. Seul 8 pharmaciens sur 15 ont répondu à cette question.

c) *Ressenti sur la loi « tiers payant contre générique » (question 3)*

Nous avons trouvé que 80% des pharmaciens ont ressenti un changement dans la relation patient/pharmacien depuis la mise en place de la loi « tiers payant contre générique ». Beaucoup (67%) la jugent malheureusement dégradée.

d) *Expériences personnelles (questions 4, 5, 6)*

Selon les pharmaciens, le principal facteur limitant une substitution maximale serait (figure 18):

- Refus du prescripteur et refus du patient : 43%
- Refus du prescripteur seul : 12,5%
- Refus du patient seul : 6,25%
- Une hésitation de leur part : 7%

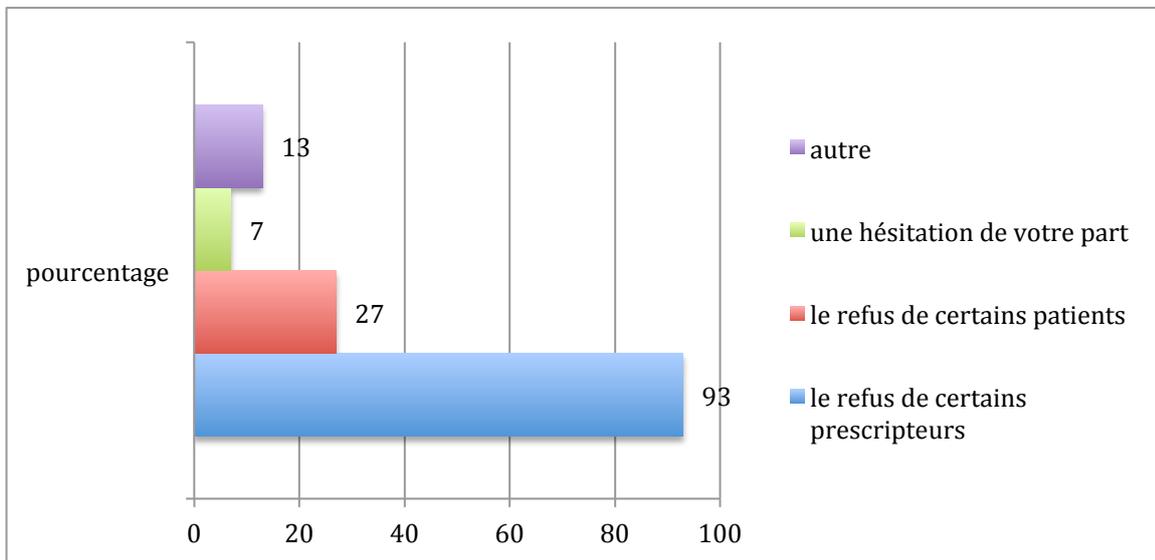


Figure 18 : Facteurs évoqués par les pharmaciens limitant la substitution.

D'autre part, 12% ont évoqué d'autres facteurs limitant comme :

- de fausses idées faites sur les génériques
- alignement du prix des princeps sur celui du générique
- influence des médias qui décrédibilisent les génériques
- problème d'ordre pratique : différence de goût, de sécabilité, de taille...

Dans notre étude, 33% des pharmaciens interrogés ont évoqués des problèmes avec les génériques. Les problèmes rencontrés étaient (figure 19) :

- Des effets secondaires non observés avec le princeps : 53%
- Une perte d'efficacité : 27%
- Une mauvaise observance du aux génériques : 33%
- Autres (confusion en particulier chez les personnes âgées, comprimé plus gros et donc difficile à avaler..) : 7%

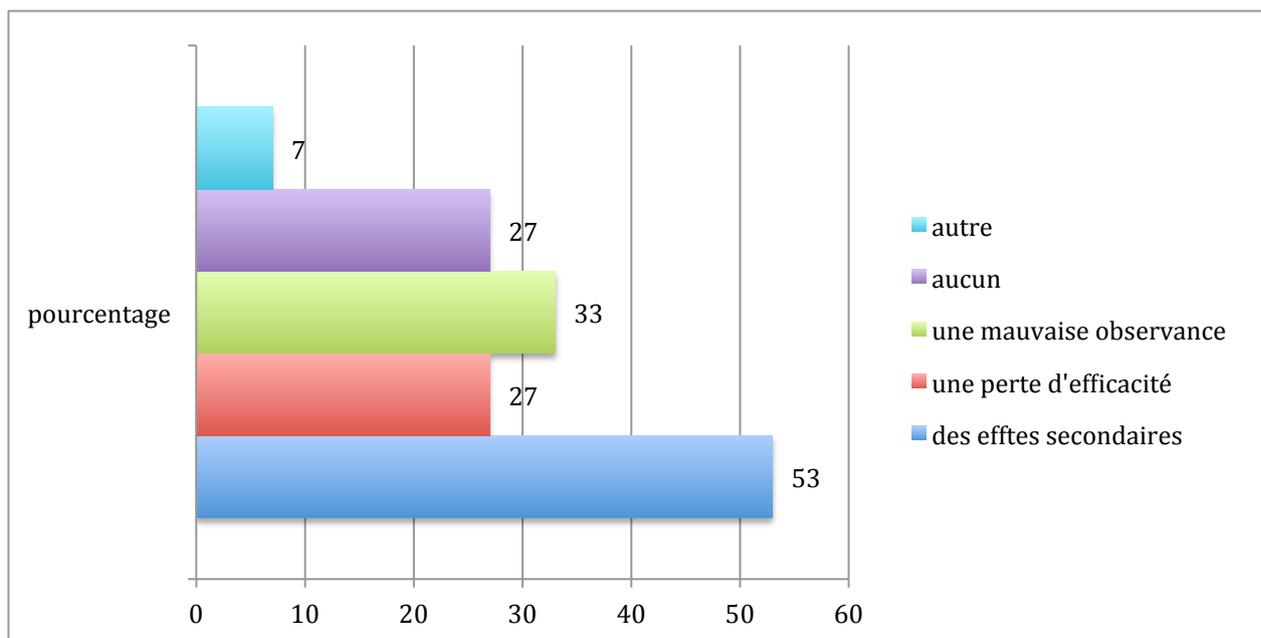


Figure 19 : Problèmes rencontrés avec les génériques par les pharmaciens.

En résumé, les principaux freins à la substitution selon les professionnels de santé sont une confusion des patients, l'apparition d'effets secondaires et une perte d'efficacité.

D) Discussion

1) Problème de confiance

Une des notions essentielles abordées dans cette étude est le mot « confiance ». Les médicaments génériques, s'ils veulent continuer à croître, doivent sans aucun doute augmenter leur capital confiance en améliorant la communication, et en faisant preuve de plus de transparence aux yeux des prescripteurs et des consommateurs.

a) Pour les patients

Dans notre étude, nous avons observé qu'une majorité de patient ne connaît pas bien le médicament générique (55%) et ne sent pas bien informé à son sujet (57%). Ce manque d'information peut générer des réticences à son utilisation chez les patients. Nous avons également observés que les principaux freins à la substitution étaient une perte d'efficacité, la survenue d'effets indésirables et le changement des habitudes.

Pour les patients, le plus souvent le médicament générique est un médicament différent du princeps (sauf cas des auto-génériques). En effet, les boîtes des médicaments génériques sont différentes (couleur, taille,...), les comprimés diffèrent aussi (couleurs, tailles, enrobages...), les laboratoires sont nombreux. Ces éléments peuvent entraver les habitudes du patient.

La survenue d'effets indésirables (principalement des allergies) et la moindre efficacité sont souvent évoquées par les patient. En effet même si la majorité des patients n'a pas constaté d'effets indésirables ou de baisse d'efficacité, une partie non négligeable (21% pour les effets indésirables et 15% pour la baisse d'efficacité) en a constaté. La baisse d'efficacité constatée par le patient peut être d'ordre psychologique. Ainsi, à l'officine un patient prenant son traitement habituel pour la tension, nous a expliqué qu'elle était normale jusqu'au jour où il lui a été délivré le générique, sa tension a augmenté. Le patient a d'emblée incriminer le générique chose qui est souvent faite à tort. Il aurait été important de vérifier s'il n'y avait pas eu une évolution dans la pathologie ; ou une résistance au traitement qui peut parfois coïncider avec le passage au médicament générique.

Concernant les réactions allergiques, les excipients à effets notoires (EEN) ne sont pas toujours les mêmes entre princeps et génériques même si le plus souvent les laboratoires

génériques s'efforcent de supprimer les EEN qui pouvaient être présents dans le princeps. En cas de réaction allergique à un générique cela peut être une raison valable pour le médecin d'apposer la mention « non substituable » sur l'ordonnance du patient ayant eu cet effet. Le pharmacien peut aussi s'assurer de l'absence de ces EEN par rapport au princeps.

b) Pour les professionnels de santé

Notre étude montre qu'une grande majorité de médecins (86%) se sentent peu informés sur le médicament générique, en particulier les médecins installés depuis plus de 10 ans. De plus, seulement 21% des médecins interrogés ont complètement confiance. Nous avons également observés que les principaux freins à la substitution selon les professionnels de santé sont une confusion des patients, l'apparition d'effets secondaires et une perte d'efficacité.

Les médecins généralistes pointent du doigt les conditions de fabrication des médicaments génériques. La mondialisation galopante et la délocalisation de la production pharmaceutique semblent être une inquiétude importante. Les médecins sont en effet moins enclins à prescrire des médicaments génériques en sachant qu'ils peuvent provenir de pays inspirant peu confiance. Les exemples de la Chine et de l'Inde sont souvent revenus dans les conversations, pays où les normes de production sont connues pour être différentes de nos standards actuels. **Une relocalisation de la production, ou des preuves de sécurité accrue pourraient rassurer les médecins, et augmenter la côte de confiance des génériques.**

En ce qui concerne la sécurité notamment dans la prise du médicament, les médecins et les pharmaciens interrogés ont constaté une partie non négligeable de patients qui se sont déjà trompés (surtout les personnes âgées). Le plus souvent ils ne se rappellent pas à quel médicament correspond le générique. Ceci montre donc que le pharmacien et l'équipe officinale ont un rôle très important pour accompagner le patient en expliquant à quel médicament princeps le médicament générique délivré correspond. **Pour éviter les erreurs, il faut tout d'abord réinscrire sur chaque boîte générique le nom du princeps correspondant** et éventuellement coller les étiquettes prévues à cet effet (présente sur la boîte du médicament générique) en face des lignes de princeps sur l'ordonnance. **Ensuite, il serait préférable de garder le même laboratoire générique quand cela est possible pour éviter de changer les habitudes des patients.** Ainsi la sécurité sociale incite les pharmaciens à ne pas changer de laboratoire générique pour les patients de plus de 75 ans (sauf rupture de fabrication).

2) Rôle des professionnels de santé

Dans notre étude nous avons pu voir que les sources d'informations principales des patients restent les professionnels de santé, pharmaciens (73%) et médecins (42%).

Le rôle du médecin en tant que promoteur du médicament générique est fondamental, car 27% des patients ont une confiance plus importante dans les médicaments génériques quand leur médecin leur prescrit. Et même si le médecin n'est pas le seul acteur dans ce domaine, il y participe.

Nous avons aussi obtenu comme résultat que seulement 36% des médecins interrogés prescrivaient en DCI, et que tout ceux ayant un logiciel de prescription utilisaient la DCI. La prescription des médicaments en DCI, bien qu'avantageuse pour les patients, peine à s'instaurer sur nos ordonnances. Cette façon de prescrire est assez fastidieuse, et certains médecins généralistes craignent de faire des erreurs de prescription. En effet les médicaments princeps ont des noms souvent plus aisés à retenir, et au cours de leurs études la plupart des médecins n'ont retenus la pharmacopée qu'en nom commercial. Enfin lorsqu'un médicament innovant arrive sur le marché, étant seul sur le marché, il n'est souvent présenté que par son nom commercial, et donc prescrit par son nom commercial pendant une dizaine d'années. **Toutefois la DCI devrait être obligatoire dès 2015, ce qui changera donc fondamentalement la manière de prescrire. De plus, les logiciels de substitution pourraient aider les médecins dans cette tâche et ainsi faciliter l'usage de la DCI par le médecin et le patient permettant une acceptation meilleure de la substitution.**

Le rôle du pharmacien apparaît central dans l'information sur le médicament générique auprès des patients. Il ne doit ainsi pas se contenter de dire que le médicament générique « c'est pareil » ou « moins cher ». Il doit aussi dès qu'il le peut, expliquer pourquoi il est moins cher, que les contrôles sont identiques, et que la qualité du principe actif est identique. Parfois le laboratoire qui fabrique le principe actif du générique, fournit ce même principe actif au laboratoire fabriquant le princeps. De plus, princeps et générique peuvent sortir de la même chaîne de fabrication.

Le pharmacien a aussi un rôle important pour accompagner le patient dans certaines situations complexes. On pourrait retenir l'exemple du Coversyl®, dont les différents dosages actuels sont de 2.5, 5 et 10 mg et les génériques sont de 2, 4 et 8 mg. Cette différence s'explique par

le fait que le laboratoire du médicament princeps, pour éviter que son médicament soit substitué, a modifié le sel du Coversyl® en passant du périndopril tert-butylamine au périndopril arginine (38). Cette modification avait pour prétexte d'améliorer la stabilité du périndopril. Sur un cas comme celui-ci, si le pharmacien ne remplit pas son rôle, le patient peut alors se retrouver perdu et ne pas comprendre l'intérêt de la substitution.

Les médecins et les pharmaciens ont un rôle majeur qui consiste à informer leurs patients sur l'intérêt de l'utilisation des médicaments génériques à condition qu'ils soient eux aussi motivés par les génériques. **Une meilleure communication avec les prescripteurs et les pharmaciens ainsi que des campagnes d'éducation peuvent s'avérer utiles et pourraient les encourager à prescrire et à dispenser des génériques.**

3) Comparaison avec d'autres études

De nombreuses études ont été réalisées pour étudier l'acceptation des médicaments génériques par les patients et les professionnels de santé (39-46).

Les résultats montrent que les patients sont peu nombreux à connaître bien ou très bien les génériques et que leurs sentiments sont mitigés en ce qui concerne l'efficacité, la survenue d'effets indésirables et la sécurité de fabrication de ces médicaments. Globalement le générique est jugé n'être pas équivalent au princeps en France mais également dans d'autres pays comme le Maroc ou la Suisse où des études comparables ont été réalisées (40) (41) (42).

Dans l'étude réalisée au Maroc, la source d'information la plus citée sont les médias; le plus souvent la télévision. Les médecins et les pharmaciens n'arrivent qu'en 3^{ème} et 4^{ème} position. Les campagnes publicitaires menées par l'état marocain sur le médicament générique se révèlent donc efficaces (41). A contrario, toutes les études françaises, y compris la nôtre, arrivent à la conclusion que les pharmaciens et les médecins sont les principales sources d'informations vis-à-vis du médicament générique pour les patients (44) (45) (46). De plus, les études montrent aussi que l'opinion que les patients prêtent aux médicaments génériques est significativement liée à celle de leur médecin, et donc au fait qu'ils acceptent ou non la prescription en DCI et la substitution (42) (43).

Nos résultats concordent donc avec les autres études réalisées sur ce sujet. Même s'il faut remarquer que les systèmes de santé dans ces pays n'étaient pas tous identiques et que les

habitudes de prescription sont différentes, les patients semblent globalement connaître les médicaments génériques mais ils souhaitent plus d'informations.

Cependant les autres études françaises sont pour la plupart réalisées avant la mise en place de la loi « tiers payant contre générique », son influence sur le ressenti des professionnels de santé et des patients n'a pas été étudié. Ainsi, dans notre étude nous avons pu nous apercevoir que la loi TPCG avait perturbé la relation pharmacien/patient/médecin. En effet, une majorité des pharmaciens interrogés (80%) ont ressenti une dégradation de la relation avec leur patient. La substitution n'est pas toujours bien reçue par les patients, qui peuvent percevoir le pharmacien comme un intrus dans la relation médecin-malade. De plus, l'argument financier est placé au premier plan, ce qui donne au patient le sentiment de « ne pas avoir le choix », mettant le pharmacien dans une situation délicate. Tout cela semble porter préjudice aux génériques et aux médicaments en général, avec une augmentation de la méfiance des Français envers les médicaments qui est passée de 13% en 2013 à 25 % en 2014 (47) (48).

4) Propositions d'améliorations

A l'heure où le marché des médicaments génériques donne pour la première fois des signes d'essoufflement, des efforts doivent être faits dans une perspective d'amélioration. Ces efforts doivent être partagés, entre professionnels de santé, patients, laboratoires et autorité de santé qui ont la responsabilité collective d'améliorer le marché du générique pour maintenir notre système de santé.

Pour les laboratoires génériqueur, il serait intéressant de les encourager à produire des médicaments génériques plus proches des princeps en terme de forme, de couleur et de présentations afin de diminuer le risque de confusion chez les patients âgés et améliorer l'observance chez les enfants.

Pour les autorités de santé, il serait utile de :

- Renforcer les contrôles sanitaires envers les médicaments génériques provenant de pays émergents, afin d'améliorer l'image de marque de ces médicaments.
- Renforcer les campagnes de communication en apportant aux professionnels et au public, des exemples marquants de sécurité et d'efficacité au moyen d'études bien conduites et largement diffusées.

- Mettre en place des études comparant l'efficacité et pas uniquement la bioéquivalence lors de la demande d'AMM du médicament générique.
- Créer un répertoire des équivalents thérapeutiques par l'ANSM, ce qui viserait à faciliter le développement du marché des médicaments génériques en permettant aux médecins d'identifier les équivalents thérapeutiques qui, à efficacité égale, engagent une dépense moins importante pour la collectivité et le patient.
- Mieux encadrer la substitution avec un suivi biologique rapproché, d'autant que le médicament est à marge thérapeutique étroite. Ces précautions permettraient d'améliorer la confiance du médecin et du pharmacien.

Enfin, pour les professionnels de santé, il faudrait :

- Recommander aux pharmaciens d'assurer la stabilité de la délivrance des médicaments génériques à l'ensemble des patients chroniques, et de noter sur le conditionnement du générique le nom du médicament princeps substitué.
- Renforcer la prescription en DCI avec l'utilisation de logiciel de substitution et les bases de données médicamenteuses pour aider les médecins.

5) Biais de l'étude

Tout d'abord, n'ayant pas de critères d'exclusion, certains effectifs étaient représentés plus que d'autres, d'où le fait que certains de nos résultats n'ont pas de puissance statistique.

Ensuite, une grande partie des questionnaires ont été recueilli dans la ville de Mont de Marsan, l'échantillon n'est pas forcément représentatif de la population. Par exemple, la profession la plus représentée était les employés, cela ne correspond pas au taux national.

Enfin les questionnaires ont été « fait maison », ils n'ont pas été validés par un organisme certifié.

CONCLUSION

Le générique constitue un outil majeur de régulation des dépenses de santé et son marché a connu une croissance régulière en France depuis ses débuts. De nombreuses mesures ont été mises en place par le gouvernement pour inciter leur utilisation, dernièrement avec la loi « tiers payant contre générique » en 2012 qui a permis d'atteindre 85% de substitution en 2013. Mais aujourd'hui, le marché du générique semble s'essouffler, avec la plus importante baisse de son utilisation enregistrée en juillet 2014 (moins 11% en valeur). Quant au taux de substitution, il a également chuté à 75,1%.

Dans notre étude nous avons pu nous apercevoir que la loi TPCG avait perturbé la relation pharmacien/patient/médecin. En effet, une majorité des pharmaciens interrogés (80%) ont ressenti une dégradation de la relation avec leur patient. La substitution n'est pas toujours bien reçue par les patients, qui peuvent percevoir le pharmacien comme un intrus dans la relation médecin-malade. De plus, l'argument financier est placé au premier plan, ce qui donne au patient le sentiment de « ne pas avoir le choix ».

Dans notre étude, nous avons également montré que les sentiments des patients au sujet des génériques sont souvent mitigés, voire hostiles, et que des méconnaissances et des doutes persistent vis-à-vis de ces médicaments. L'équivalence entre princeps et génériques en terme d'efficacité, de survenue d'effets indésirables et de sécurité de fabrication n'est pas admis pour un grand nombre de patients.

Nous avons aussi vu que les médecins et les pharmaciens sont les principaux piliers et sources d'information pour les patients, il faut intensifier l'information destinée à ces deux partenaires et mettre en place des mesures permettant d'encourager ces derniers, à prescrire et à dispenser les médicaments génériques. En effet, le rôle du médecin traitant est primordial dans l'information délivrée aux patients ; il est en effet désigné comme l'interlocuteur privilégié concernant cette question, et lorsque le médecin semble favorable aux génériques, le patient est plus enclin à les accepter. De même pour le pharmacien, qui a vu son travail modifié par le générique, il est important qu'il soit lui-même convaincu et donc bien informé pour assurer une bonne substitution, rassurer ses patients et retrouver leur confiance.

Certaines pistes peuvent donc être intéressantes, comme encourager les laboratoires à produire des médicaments génériques plus proches des princeps, encourager les autorités de

santé à mettre en place des campagnes d'information, encadrer la substitution, augmenter les contrôles de fabrication, et améliorer et diffuser les études pour l'obtention de l'AMM des médicaments génériques. Enfin, inciter les médecins à l'utilisation de la DCI et les pharmaciens à stabiliser leur génériqueur et toujours marqué le nom du princeps sur le conditionnement.

Les résultats de cette étude ainsi que nos propositions simples pourront peut-être ouvrir une réflexion sur la manière d'améliorer la confiance et donc la substitution du médicament générique.

Il subsiste de nombreux freins au développement du médicament générique en France et son marché reste encore trop limité au regard de ce qui est observé dans les autres marchés européens. Nous pouvons nous interroger sur les systèmes utilisés dans le monde pour promouvoir le générique, car certains pays comme l'Allemagne et le Royaume-Uni enregistrent des taux de substitution meilleurs que la France, sans avoir eu recours à une incitation aussi forte que la mesure TPCG (49).

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Site de l'ANSM [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Medicaments-agissant-sur-le-Systeme-Renine-Angiotensine-modalites-de-mise-en-oeuvre-de-l-arbitrage-europeen/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Medicaments-agissant-sur-le-Systeme-Renine-Angiotensine-modalites-de-mise-en-oeuvre-de-l-arbitrage-europeen/(offset)/0)
- 2) Rapport de l'ANSM de décembre 2012, Les médicaments génériques : des médicaments à part entière.
- 3) GEMME, pour "Générique, même médicament", est une association réunissant 11 industriels du médicament générique afin de le valoriser.
- 4) Répertoire conventionnel des génériques CNAMTS.
- 5) Site de l'OMS.
- 6) COUPRIE C., LACARELLE B., BLIN O.
Bioéquivalence et équivalence thérapeutique en psychiatrie
L'encéphale, 2004, volume 30, fascicule 2, p 167-170
- 7) LE CORRE Pascal, Bio-équivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite Volume 39 - N° 2 P. 169-176 - février 2010
Doi : 10.1016/j.lpm.2009.09.017
<http://www.em-consulte.com/article/242917/figures/bio-equivalence-et-generiques-de-principes-actifs->
- 8) Site de l'afmps (agence fédérale des médicaments et des produits de santé)
http://www.fagg-afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite_efficacite_bioequivalence/
- 9) CHMP. *Guideline on the investigation of bioequivalence*
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
- 10) <http://pharmapk.pharmacie.univ-mrs.fr/Cours%20PK/Joseph/pk-descriptif-modele-2010.pdf>
- 11) Source GERS, Groupement pour l'élaboration et la réalisation des statistiques, disponible sur www.gie-gers.fr
- 12) GEMME. Le médicament générique chiffres-clés. 2012 consulté le 18/01/2013 sur : <http://www.medicamentsgeneriques.info/le-medicament-generique/chiffres-cles/>.
- 13) <http://www.giropharm.fr/medicaments/medicaments-generiques/8205-le-mache-des-medicaments-generiques-en-europe.html>
- 14) FNMF. Rapport 2012 sur les médicaments génériques disponible sur : <http://goo.gl/IKWms>.

- 15) GEMME. Le médicament générique son marché mondial et européen, disponible sur : <http://www.medicamentsgeneriques.info/son-marche/le-marche-mondial-et-europeen/>.
- 16) Cassier, M., Brevets pharmaceutiques et santé publique en France : opposition et dispositifs spécifiques d'appropriation des médicaments entre 1791 et 2004, Entreprises et histoire. 2004. p. 29-47.
- 17) Article du 18 juin 2013 TIERS PAYANT CONTRE GÉNÉRIQUE sur le site de l'assurance maladie Ameli.fr
- 18) GEMME. Le modèle français, disponible sur : <http://www.medicamentsgeneriques.info/son-marche/un-marche-porteur-source-deconomie/>
- 19) VAN DER MEERSCH Amélie, DESCHARTES Agnès, RAVAUD Philippe
Quality of Reporting of Bioequivalence Trials Comparing Generic to Brand Name Drugs: A Methodological Systematic Review
Journal PLOS ONE, 17 août 2011
- 20) LAMARQUE V., MERLE L., DEMAREZ J-P
Générique et modalité de substituabilité : proposition de méthode pour évaluer l'équivalence, la traçabilité et le relevé de pharmacovigilance
Thérapie, 2008, volume 63, n°4, p 301-309
- 21) L'Académie Nationale de Médecine, MENKES Charles-Joël, Place des génériques dans la prescription, février 2012
- 22) <http://wiki.fsairlines.net/index.php/Pharmacologie>
- 23) <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Messages-d-alertes>
- 24) <http://www.docbuzz.fr/2014/01/05/123-generiques-des-etudes-etaient-truquees-denoncent-le-nhs-et-la-fda/>
- 25) http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/actavis04_08.html
- 26) http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/ethex06_08.html
- 27) <http://www.ft.com/cms/s/0/7eb0c820-883f-11dd-b114-0000779fd18c.html>
- 28) <http://fr.academic.ru/dic.nsf/frwiki/1144263>
- 29) Rapport de l'ANSM, activité d'inspection, disponible sur : http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2009/12/Ansm_Rapport-Generiques_Decembre2012.pdf
- 30) MARQUET P., Formulations génériques des médicaments à marge thérapeutique étroite. Disponible sur <http://pharmacologie.edimark.fr/publications/articles/formulations-generiques-des-medicaments-a-marge-therapeutique-etroite/14104>

- 31) BUCK, T.C., SCHMEDES A., and BRANDSLUND I., *Does generic lamotrigine lead to larger variations in plasma concentrations?* Ugeskr Laeger, 2007. 169(21): p. 2013-5.
- 32) BERG, M.J., et al., *Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures.* Neurology, 2008. 71(7): p. 525-30
- 33) ANSM. Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie, Lettre aux professionnels de santé, juillet 2008, disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/13514/164320/version/1/file/ddl-antiepileptiques-072008-pharmacien.pdf>.
- 34) Rapport de l'ANSM, Génériques d'antiépileptiques : un contexte d'anxiété à prendre en compte.
- 35) BLAKESLEY, V., et al., *Are bioequivalence studies of levothyroxine sodium formulations in euthyroid volunteers reliable?* Thyroid, 2004. 14(3): p. 191-200.
- 36) AFSSAPS. Lettre aux professionnels de santé "Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique". Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/26057/344450/version/1/file/lp-100524-Levothyroxine-pharmaciens.pdf>.
- 37) Site de l'assurance maladie, Médicaments génériques et mention « non substituable » : résultats d'une étude de l'Assurance Maladie, 6 juin 2012.
- 38) ANSM, bulletin n°47 du 28/10/2009
- 39) MEUNIER Cécile, thèse de médecine soutenue le 28 mars 2014
Opinion vis-à-vis des médicaments génériques : enquête auprès de 300 patients de pharmacies seinomarines, mise en évidence du rôle joué par le médecin traitant.
- 40) ZAOUÏ Saana, HAKKOU Farid, FILALI Houda, KHABAL Youssef, TAZI Illias, MAHMAL Lahoucine, Médicament générique au Maroc : le point de vue du consommateur. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3758848/>
- 41) ALLENET Benoît, GOLAY Alain, Revue Med Suisse 2013;
Quelles sont les attitudes des patients vis-à-vis des médicaments génériques ? Illustration par la metformine
Disponible sur : <http://rms.medhyg.ch/numero-385-page-1005.htm>
- 42) IMBERT Charlotte, thèse de médecine soutenue en 2009
Médicaments génériques : Attitudes et comportements de patients en médecine générale.
- 43) BROLL Alexandre, thèse de médecine soutenue le 9 octobre 2013
Ressenti des entraves à la prescription des médicaments génériques : Etude qualitative auprès de médecins généralistes de la région PACA.
- 44) QUILLON Benoît, thèse de médecine soutenue le 24 MAI 2013
La controverse des médicaments génériques à marge thérapeutique étroite et la perception du médicament générique des patients d'officine en Isère.

45) OSTAN Isabelle, thèse de pharmacie 2009
Perception du médicament générique dix ans après le droit de substitution : enquête auprès de pharmacien d'officine et de patients en Haute-Garonne.

46) <http://www.leparisien.fr/societe/trop-d-opacite-nuit-aux-medicaments-generiques-10-12-2012-2395483.php>

47) Enquête annuelle réalisée par les Entreprises du médicament (Leem), avril 2014.

48) Enquête de la MSD, Résultats inquiétants des génériques : quelles solutions ? Publié le 18 septembre 2014.

49) <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/024000473/0000.pdf>

ANNEXES

Annexe 1

Questionnaire pour les patients

*Obligatoire

1. **Quel est votre sexe? ***
 - Homme
 - Femme
2. **Quelle est votre activité professionnelle ? ***
 - inactivité
 - retraité
 - étudiant
 - agriculteur
 - employé/ouvrier
 - cadre/chef d'entreprise
 - profession libérale/artisan
3. **Vous avez : ***
 - moins de 25 ans
 - entre 25 et 35 ans
 - entre 35 et 50 ans
 - entre 50 et 65 ans
 - plus de 65 ans
4. **Les informations sur les médicaments génériques proviennent de : *** Plusieurs réponses possibles
 - pharmacien
 - médecin
 - médias
 - internet
 - sécurité sociale/mutuelle
 - amis/famille
5. **D'une manière générale, connaissez-vous les médicaments génériques? ***
 - peu à pas du tout
 - bien à très bien
6. **Globalement, vous estimez-vous bien informé ? ***
 - très bien
 - bien
 - peu
 - pas du tout
7. **Suivez-vous un traitement au long cours? Maladie chronique (plus de 3mois de traitement)**
 - oui
 - non
8. **Si oui, précisez Votre médecin vous a t-il déjà prescrit des médicaments**

génériques?

- oui
 - non
 - ne sais pas
9. **Votre pharmacien vous a-t-il déjà substitué un médicament par son générique?**
- oui
 - non
 - ne sais pas
10. **Avez-vous plus confiance dans les génériques si c'est votre médecin qui vous les prescrit?**
- oui
 - non
 - ne sais pas
11. **Si vous utilisez un médicament générique en général, c'est parce que :**
- mon médecin me les prescrit
 - mon pharmacien me les délivre
 - j'en fais la demande
12. **Pour quelles raisons les utilisez vous? Plusieurs réponses possibles**
- ils sont efficaces
 - ils font faire des économies
 - je les tolère bien
 - pour ne pas avancer le tiers payant
 - ils sont faciles d'utilisation
 - je n'y attache pas d'importance
13. **Si vous les refusez, c'est parce que : Plusieurs réponses possibles**
- ils sont moins efficaces
 - vous avez eu des effets secondaires
 - pour ne pas changer vos habitudes
 - pour vous, c'est de la santé "au rabais"
 - il faut aider les laboratoires qui font de la recherche
 - vous n'êtes pas d'accord sur le principe
 - les noms sont souvent trop compliqués
14. **Commentaires :**

Questionnaire pour les médecins

*Obligatoire

1. **Depuis combien de temps exercez-vous? ***
 - moins de 5 ans
 - entre 5 et 10 ans
 - entre 10 et 20 ans
 - plus de 20 ans
2. **Faites-vous confiance aux génériques? ***
 - pas du tout
 - un peu
 - plutôt
 - complètement
3. **Si vous avez répondu "pas du tout", pouvez-vous préciser?**
4. **Avez-vous un logiciel de substitution? ***
 - oui
 - non
5. **Prescrivez-vous en DCI? *** C'est à dire avec le nom de la molécule et non du princeps
 - oui
 - non
6. **Vous sentez-vous bien informé vis à vis des génériques? ***
 - un peu
 - suffisamment
 - très bien
7. **Avez-vous déjà observé des problèmes avec les génériques? ***
 - oui
 - non
8. **Si oui, de quel genre?** Plusieurs réponses possibles
 - perte d'efficacité
 - plus d'effets indésirables
 - confusion des patients
 - Autre :
9. **Commentaires**

Annexe 3

Questionnaire pour les pharmaciens

*Obligatoire

1. **Depuis combien de temps exercez-vous? ***
 - moins de 10 ans
 - entre 10 et 20 ans
 - entre 20 et 30 ans
 - plus de 30 ans
2. **Estimez-vous les informations destinées aux professionnels de santé sur les médicaments génériques suffisantes? ***
 - tout à fait suffisantes
 - satisfaisantes
 - moyennement satisfaisantes
 - peu satisfaisantes
3. **Pensez-vous que la loi "tiers payant contre générique" a modifié la relation patient/pharmacien? ***
 - oui
 - non
4. **Si oui, précisez**
 - amélioré
 - dégradé
5. **Quel est votre taux de substitution pour cette année? Quel est selon vous le facteur limitant à la substitution? Plusieurs réponses possibles**
 - Le refus de certains prescripteurs
 - Le refus de certains patients
 - Une hésitation de votre part
 - Autre :
6. **Avez-vous déjà constaté des problèmes avec les génériques? Plusieurs réponses possibles**
 - Des effets secondaires
 - Une perte d'efficacité
 - Une mauvaise observance due aux génériques
 - Aucun
 - Autre :
7. **Commentaires :**

SERMENT DE GALIEN

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 instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

BARTHABURU Suzanne

Le point sur l'acceptation des médicaments génériques ; Résultat d'une étude menée auprès des patients et professionnels de santé sur la région Aquitaine en 2014.

Th. D. Pharm ; Bordeaux 2 ; 2014 ; n°

RESUME

Les médicaments génériques occupent une place importante dans la politique de santé en France, en particulier depuis la mise en place du « tiers payant contre générique » en 2012. La progression des médicaments génériques est remarquable avec 85% de substitution en 2013, ce qui représente plus de 2,4 milliards d'euros d'économie.

Cependant, les génériques restent controversés, en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, avec remise en cause des essais de bioéquivalence et de leur chaîne de production, notamment à cause de la mondialisation.

Nous nous sommes donc interrogés sur les freins à l'utilisation des génériques. Pour cela, notre enquête s'appuie sur l'analyse de questionnaire permettant de connaître les attitudes et le ressenti du patient, du pharmacien et du médecin en Aquitaine.

Nous avons donc pu voir que beaucoup de questions restent sans réponse pour les patients au niveau de la production, de l'efficacité, des effets indésirables et de la sécurité.

Le pharmacien et le médecin sont les principales sources d'information vis à vis des génériques pour le patient, ils jouent donc un rôle fondamental dans leur acceptation. Cependant, un certain scepticisme des professionnels de santé concernant ces médicaments a été mis en évidence. Ainsi, une meilleure information et une meilleure communication envers les prescripteurs et les pharmaciens pourraient les encourager à prescrire et à délivrer des génériques, afin d'obtenir une meilleure acceptation de la part des patients.

DISCIPLINE

Pharmacie

MOTS CLES

Médicaments génériques
Confiance

Parcours du médicament générique
Controverse

Freins

JURY

Président : Mme DJABAROUTI Sarah, MCU-PH

Juges : Mme SAUX Marie-Claude, PU-PH

Mr LALUQUE Jean-Pierre, Docteur en pharmacie

Université de Bordeaux
UFR des Sciences Pharmaceutiques
146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux cedex