



**HAL**  
open science

# Mise sur le marché d'un médicament générique : effets sur la confiance-patient, les analyses biologiques des patients et les stratégies marketing des firmes pharmaceutiques

Laura Champsaur

## ► To cite this version:

Laura Champsaur. Mise sur le marché d'un médicament générique : effets sur la confiance-patient, les analyses biologiques des patients et les stratégies marketing des firmes pharmaceutiques. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02948046

**HAL Id: dumas-02948046**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02948046>**

Submitted on 24 Sep 2020

**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.

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 23 Septembre 2020

PAR

Madame Laura CHAMPSAUR

Né(e) le 1<sup>er</sup> Décembre 1993 à GAP (Hautes-Alpes)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**MISE SUR LE MARCHE D'UN MEDICAMENT GENERIQUE : EFFETS SUR LA  
CONFIANCE-PATIENT, LES ANALYSES BIOLOGIQUES DES PATIENTS ET LES  
STRATEGIES MARKETING DES FIRMES PHARMACEUTIQUES**

**JURY :**

Directeur de Thèse : Monsieur Pascal PRINDERRE

Président du jury : Monsieur Christophe DUBOIS

Membre : Monsieur Pierre BERTAULT-PERES, 1<sup>er</sup> assesseur

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 23 Septembre 2020

PAR

Madame Laura CHAMPSAUR

Né(e) le 1<sup>er</sup> Décembre 1993 à GAP (Hautes-Alpes)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**MISE SUR LE MARCHE D'UN MEDICAMENT GENERIQUE : EFFETS SUR LA  
CONFIANCE-PATIENT, LES ANALYSES BIOLOGIQUES DES PATIENTS ET LES  
STRATEGIES MARKETING DES FIRMES PHARMACEUTIQUES**

**JURY :**

Directeur de Thèse : Monsieur Pascal PRINDERRE

Président du jury : Monsieur Christophe DUBOIS

Membre : Monsieur Pierre BERTAULT-PERES, 1<sup>er</sup> assesseur

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

#### **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

#### **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

#### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI  
M. Thierry AUGIER  
M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
M. Romaric LACROIX  
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET  
M. Michel DE MEO  
Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD  
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCES****5 PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

---



## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

## Remerciements

C'est avec émotion que je jette un regard en arrière, de Septembre 2012 mon entrée en PACES jusqu'à aujourd'hui, et que je dresse mes remerciements aux personnes qui m'ont croisée, soutenue, faite avancer, faite grandir et être la personne que je suis aujourd'hui.

A mon directeur de thèse,

Je souhaiterais le remercier pour ses corrections, ses conseils qui m'ont conduite à rendre un travail plus précis, plus pertinent et plus juste.

A l'ensemble du jury,

Merci d'avoir accepté mon invitation, de vous être déplacés pour être présents ce jour si important dans ma future carrière professionnelle.

Au responsable de la bibliothèque universitaire de Pharmacie Monsieur HAMAIDE Patrick,  
Pour sa disponibilité, ses précieux conseils, son aide.

Aux patients et aux professionnels de santé que j'ai pu interviewer, pour leur patience, leur temps, leur gentillesse et le savoir que j'ai acquis grâce à eux.

A ma famille,

Maman, Papa, Johan, Tatie, Fanette, Llia, Telio, Ludo, ... de m'avoir soutenue sans faille dans mes choix, mes doutes, mes échecs et mes réussites.

A mes amis/amours,

Marlène, Julia, Théry, Sophie, Manue, Manon, Loïc, Mélanie, Marion.W, Benjamin, Marion.L, Harold, Emma, d'être présents de près ou de loin depuis si longtemps, de m'aider à m'épanouir et m'accomplir.

A toutes les personnes que j'ai rencontré tout au long de mon parcours universitaire ou ailleurs, Alexis, Claudia, Noémie, Benjamin, Ghislain, Clémentine, Jean-Baptiste, merci tout particulièrement à Oriane Davin ma binôme de m'avoir tant épaulée, je te dois beaucoup de mes réussites.

<b><u>LISTES DES ABREVIATIONS</u></b>	<b><u>5</u></b>
<b><u>LISTES DES FIGURES</u></b>	<b><u>7</u></b>
<b><u>INTRODUCTION</u></b>	<b><u>8</u></b>
<b><u>PREFACE</u></b>	<b><u>10</u></b>
<b>PROBLEMATIQUE DE LA RECHERCHE</b>	<b>10</b>
<b>OBJECTIFS D'ETUDE</b>	<b>10</b>
<b><u>PARTIE 1 : REVUE DE LITTERATURE</u></b>	<b><u>11</u></b>
<b>I. GENERALITES</b>	<b>11</b>
I.1 DEFINITIONS	11
<b>II. HISTORIQUE DE LA MISE EN PLACE DES MEDICAMENTS GENERIQUES EN FRANCE<sup>15</sup></b>	<b>16</b>
<b>III. CRITIQUE DU MEDICAMENT GENERIQUE<sup>3</sup></b>	<b>28</b>
<b>IV. STRATEGIES MARKETING D'ADAPTATION DES FIRMES PHARMACEUTIQUES</b>	<b>47</b>
<b>V. PERCEPTION DU MEDICAMENT GENERIQUE</b>	<b>65</b>
<b>VI. ÉDUCATION THERAPEUTIQUE ET EMPOWERMENT : « BEYOND THE PILL »</b>	<b>73</b>
<b><u>PARTIE 2 : METHODOLOGIE DE RECHERCHE</u></b>	<b><u>84</u></b>
<b>I. L'OUTIL D'ENQUETE</b>	<b>84</b>
<b>II. POPULATIONS CIBLEES</b>	<b>84</b>
II.1 PREMIERE CIBLE	85
II.2 DEUXIEME CIBLE	85
II.3 TROISIEME CIBLE	86
<b>III. DEROULEMENT DES ENTRETIENS</b>	<b>87</b>
<b>IV. RECOMMANDATIONS MANAGERIALES</b>	<b>90</b>
<b><u>PARTIE 3 : RESULTATS</u></b>	<b><u>94</u></b>
<b>I. ENTRETIENS PATIENTS</b>	<b>94</b>
I.1 LA PATHOLOGIE/RAISON DU TRAITEMENT	96
I.2 LA CONFIANCE DU PATIENT EN SON TRAITEMENT (LEVOTHYROX ANCIENNE FORMULE OU MEDICAMENT PRINCEPS)	97
I.3 LA CONFIANCE DU PATIENT EN SON TRAITEMENT (LEVOTHYROX NOUVELLE FORMULE OU MEDICAMENT GENERIQUE)	99
<b>II. ENTRETIENS PROFESSIONNELS DE SANTE</b>	<b>110</b>
II.1 LEUR AVIS/CONFIANCE ENVERS LES MEDICAMENTS GENERIQUES	110
II.2 LEURS EXPLICATIONS ET LEUR ATTITUDE FACE A LA SUBSTITUTION ET FACE AUX CONTESTATIONS DE PATIENTS REFRACTAIRES	113
II.3 PERSPECTIVES D'EVOLUTION	117
<b>III. DISCUSSION</b>	<b>127</b>
III.1 QUALITES ET LIMITES	127
III.2 CONFRONTATIONS AUX DONNEES DE LA LITTERATURE	129
<b><u>IV. CONCLUSION</u></b>	<b><u>134</u></b>
<b><u>V. BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b><u>137</u></b>

<b>VI. ANNEXES</b>	<b>144</b>
<hr/>	
<b>ANNEXE 1 :</b>	<b>144</b>
BIODISPONIBILITE ET BIOEQUIVALENCE (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DES MEDICAMENTS, 2016 ;	
AGENCE NATIONALE DE SECURITE DES MEDICAMENTS, 2017)	144
<b>ANNEXE 2 :</b>	<b>150</b>
ÉTUDE PROSPECTIVE DES FACTEURS ASSOCIES A L'ACCEPTATION DE LA SUBSTITUTION DES	
GENERIQUES PAR LES PATIENTS ET LEURS MEDECINS LIBERAUX <sup>29</sup> (ISKOUNEN, SIMONEAU, & MOULY,	
2018)	150
<b>ANNEXE 3 :</b>	<b>152</b>
ÉTUDE SUR LES MEDICAMENTS GENERIQUES <sup>39</sup> (BASKARALINGAM, ET AL., 2018)	152
<b>ENTRETIENS :</b>	<b>154</b>
ENTRETIEN N°1	154
ENTRETIEN N°2	167
ENTRETIEN N°3	175
ENTRETIEN N°4	181
ENTRETIEN N°5	185
ENTRETIEN N°7	200
ENTRETIEN N°8	204
ENTRETIEN N°9	212
ENTRETIEN N°10	217
ENTRETIEN N°11	220
ENTRETIEN N°12	225
ENTRETIEN N°13	233
ENTRETIEN N°14	237
ENTRETIEN N°15	243
ENTRETIEN N°16	249
<b>VII. SERMENT DE GALIEN</b>	<b>255</b>
<hr/>	
<b>ABSTRACT</b>	<b>256</b>
<hr/>	
<b>RÉSUMÉ</b>	<b>257</b>
<hr/>	

## Listes des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASC / AUC : Aire Sous la Courbe / Area Under the Curve

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CRPV : Centres Régionaux de Pharmaco-Vigilance

CSP : Code de la Santé Publique

CSS : Code de la Sécurité Sociale

CT : Commission de Transparence

DCI : Dénomination Commune Internationale

EEN : Excipient à Effet Notoire

EMA : European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

MTE : Marge Thérapeutique Etroite

NS : Non Substituable

PA : Principe Actif

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique

SMR : Service Médical Rendu

TFR : Tarif forfaitaire de Responsabilité

UE : Union européenne

UNCAM : Union National des Caisses d'Assurance Maladie



## Listes des figures

Figure 1 : Le parcours du médicament

Figure 2 : Part de marché des médicaments génériques en 2008

Figure 3 : L'évolution du marché des génériques en France entre 2000 et 2016

Figure 4 : Évolution du marché du générique en 2017 en France

Figure 5 : Le marché des génériques en 2018

Figure 6 : Ventilation du nombre de boîtes et chiffre d'affaire des médicaments remboursables

Figure 7 : Méta-analyses des classes de médicaments dans les essais comparatifs entre médicaments génériques et médicaments princeps utilisés dans les maladies cardiovasculaires.

Figure 8 : Système de Classification Biopharmaceutique des PA administrées par voie orale dans des formes médicamenteuses à effet immédiat

Figure 9 : Pourcentage des molécules médicaments selon le système de classification BCS.

Figure 10 : Différentes stratégies produits

Figure 11 : Structure des ventes d'antidépresseur entre 1980 et 2001(en euros constants de 2001)

Figure 12 : Chute des ventes de princeps à l'arrivée des génériques sur le marché

Figure 13 : Caractéristiques des modèles de production des médicaments

Figure 14 : Schéma du risque perçu par les patients envers les génériques

Figure 15 : Schéma sur l'adhésion thérapeutique du patient au traitement

Figure 16 : La pyramide de Robert Dilts

## Introduction

La question du médicament générique devient dominante dans notre système de santé actuel du fait de l'augmentation des coûts de la santé en lien avec le vieillissement de la population et des avancées médicotecniques<sup>39</sup> (Baskaralingam, et al., 2018). La France est le pays le plus à la traîne en termes de pénétration du médicament générique au niveau des ventes ce qui s'explique en partie par le mode de pensées des utilisateurs du système de santé. En France, la part de marché des génériques est de 30%. Aux Pays-Bas, elle atteint 70% ; en Allemagne, 80% ; et au Royaume-Uni, 83% (Cymes, 2017). « [...] Depuis que les pouvoirs publics ont décidé d'en promouvoir l'usage à la fin des années 90, les génériques ont permis à la collectivité d'économiser environ 19 milliards d'euros [...].<sup>24</sup> (LeFur, 2016) Le projet de budget 2019 pour la Sécurité sociale prévoit que le solde combiné du régime général et du Fonds de solidarité vieillesse (FSV) redevienne excédentaire pour la première fois depuis 2001, à hauteur de 700 millions d'euros »<sup>26</sup> (Challenges, 2018).

Dans cette étude le médicament générique sera abordé sous différents angles à savoir ; historique : son implémentation graduelle sur le territoire français sur le plan commercial et dans la tête des patients, économique : la raison première de son implémentation, sociale : connaître la vision actuelle des patients à son sujet.

A l'aide de la littérature une chronologie sera dressée pour détailler les étapes de sa mise en place, une critique du médicament générique sera faite par le biais des « on dit », les stratégies marketing d'adaptation des firmes pharmaceutiques face à l'arrivée du médicament générique seront étudiées, et la perception des patients à ce sujet sera également traitée. Le but étant de réaliser une photographie de la tendance générale au niveau du médicament générique tant sur le plan marketing que pharmaceutique.

Une étude qualitative sous forme d'entretiens comprenant 16 personnes différentes (des professionnels de santé et des patients) a été menée pour parvenir à apporter une réponse claire.

Pour donner suite à cette étude, des premiers constats ont été dressés (résultats), puis une conclusion a pu être donnée.

## Préface

### Problématique de la recherche

Mise sur le marché d'un médicament générique : effets sur la confiance-patient, les analyses biologiques des patients (critères objectifs/subjectifs cliniques, biologiques) et les stratégies marketing des firmes pharmaceutiques des médicaments princeps (afin de s'adapter à la concurrence qu'engendre son homologue générique).

### Objectifs d'étude

- 1.Appréhender l'effet de la mise sur le marché d'un médicament générique aux yeux des patients dans l'influence de leur choix.
- 2.Etudier les stratégies marketing des Big pharma à l'arrivée des génériques sur le marché.
- 3.Analyse de l'intérêt/suffisance des études de bioéquivalence dans certains cas (génériques des médicaments à marge thérapeutique étroite par exemple).
4. Recommandations

## Partie 1 : Revue de littérature

### I. Généralités

#### I.1 Définitions

Pré-requis de la mise sur le marché du médicament générique : (Voir annexe 1)

##### *I.1.a Médicament*

D'après le Code de la Santé Publique (CSP), article L-5111-1 : Un médicament est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »<sup>1</sup> (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018)

Ce n'est pas un produit comme les autres. Il présente une évaluation longue et coûteuse qui comprend :

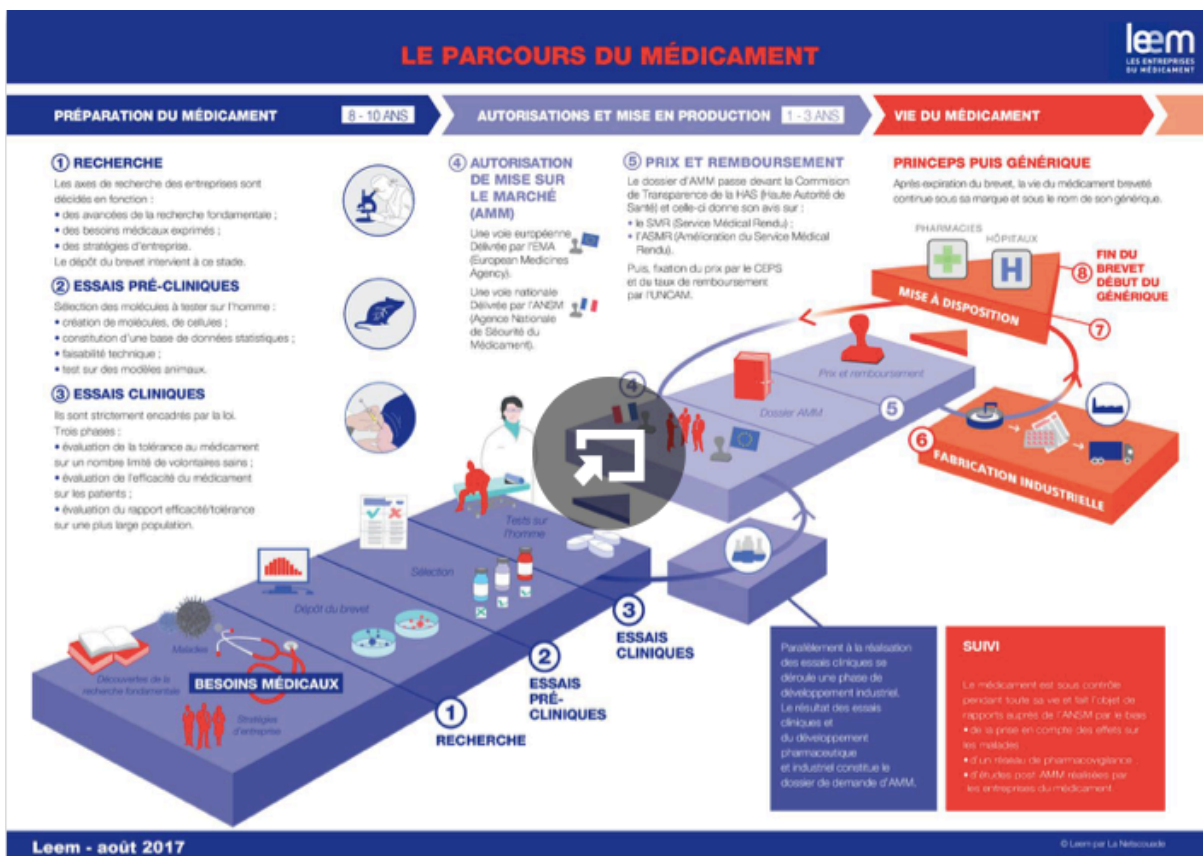
- une phase de recherche qui aboutit à la découverte
- une phase de développement (pré-clinique, clinique, industriel)
- puis l'enregistrement<sup>2</sup> (Braunstein, 2017)

---

<sup>1</sup> Ministère des Solidarités et de la Santé. (2018, Mai 28). *Ministère des Solidarités et de la Santé*. Récupéré sur [solidarites-sante.gouv.fr: https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament](https://solidarites-sante.gouv.fr: https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament)

<sup>2</sup> Braunstein, D. (2017, Février 6). UEI 1 : Recherche, Développement et Enregistrement du médicament. *Le développement du médicament*. Marseille (faculté de pharmacie), Bouches-du-Rhône, France.

Figure 1 : Le parcours du médicament (Les entreprises du médicament (LEEM), 2015)



### I.1.b Médicament générique

D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) :

Le médicament générique est défini par le code de la santé publique (CSP) à l'article L. 5121-

1 5° : « un médicament générique :

- est conçu à partir de la molécule d'un médicament déjà autorisé (appelé médicament d'origine ou princeps, voir la définition ci-dessus) dont le brevet est désormais tombé dans le domaine public.

<sup>3</sup> Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. (2012). *Les médicaments génériques : des médicaments à part entière*. Rapport officiel, Saint-Denis.

- doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs<sup>4</sup>, la même forme pharmaceutique<sup>5</sup> que le princeps et démontrer qu'il a la même efficacité thérapeutique (même biodisponibilité, annexe 1). »<sup>6</sup> (Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, 2017)

### *I.1.c Patient*

Selon le **Dictionnaire des soins infirmiers et de la profession infirmière** (2005), le patient peut être défini comme suit :

Le terme *Personne soignée* est préféré à celui de *Patient* : « personne qui présente un ou plusieurs problèmes de santé pour lesquels elle a recours aux soins. »

### Notes

1. Dans la pratique et la littérature infirmières on trouve, avec des significations voisines, des termes tels que malade, patient, client, usager, bénéficiaire.

2. Cette expression est préférée depuis que, s'est développée à partir de 1970, une approche humaniste des soins infirmiers qui considère les besoins de l'individu malade dans son histoire et son environnement et non pas exclusivement sa maladie.

Dans le même ouvrage :

- « **malade** » : « Personne qui présente une altération de santé, confirmée ou non par un diagnostic médical ». En notes : « les termes de patient, client, usager sont aussi employés.

Depuis 1972, les infirmiers(ères) emploient préférentiellement le terme de personne soignée.

- « **usager** » : « Personne qui utilise un service de santé. C'est un partenaire direct des

---

<sup>4</sup> Le principe actif (PA) ou substance active, est le composant du médicament responsable de l'effet thérapeutique.<sup>6</sup> (Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, 2017)

<sup>5</sup> La forme pharmaceutique (comprimé, gélule, sirop, patch)

<sup>6</sup> Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. (2017). *Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé*. Récupéré sur [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr):

[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0)

professionnels de santé et, dans certains cas, des gestionnaires de structures de santé »  
Les termes « **bénéficiaire** » et « **client** » sont renvoyés à « **personne soignée** ». »<sup>7</sup>  
(Dictionnaire des soins infirmiers et de la profession infirmière, 2005)

#### *1.1.d Traitement*

Selon le dictionnaire de notre temps (1991), le traitement peut être défini comme suit : « 2.  
MED Ensemble des moyens mis en œuvre pour soigner une maladie, un malade. *Prescrire un traitement*. Synonyme thérapeutique »<sup>8</sup>

#### *1.1.e Confiance*

Selon le Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales (2012), la confiance peut être définie comme suit :

« [En parlant d'une relation de personne à personne.] Croyance spontanée ou acquise en la valeur morale, affective, professionnelle... d'une autre personne, qui fait que l'on est incapable d'imaginer de sa part tromperie, trahison ou incompétence. »<sup>9</sup>

#### *1.1.f Résultats biologiques*

Selon le site internet l'hopital.fr (2015), en association avec La Fédération Hospitalière de France, La Fédération des établissements hospitaliers et d'aide à la personne privés non lucratifs, Unicancer et la Croix-Rouge Française : « La biologie médicale est une activité médicale qui a pour objectif d'analyser et d'interpréter les résultats d'examens effectués sur des

---

<sup>7</sup> Patient. (2005). Dans Dictionnaire des soins infirmiers et de la profession infirmière (Masson). France : Edition Masson, 3<sup>e</sup> éd

<sup>8</sup> Traitement. (1991). Dans le dictionnaire de notre temps (Hachette). France : Edition Hachette, 3<sup>e</sup> éd

<sup>9</sup> (Confiance. (2012). Dans Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. Consulté sur <https://www.cnrtl.fr/definition/confiance>)



matières biologiques produites par l'organisme (le plus souvent des fluides) en vue de connaître l'origine physiopathologique d'une maladie. »<sup>10</sup> (hopital.fr, 2015)

### *1.1.g Clinique*

Selon le dictionnaire de notre temps (1991), la Clinique peut être définie comme suit : « I. 1. Qui est effectué auprès du malade, sans utiliser d'appareils et sans recourir aux examens de laboratoire. *Leçons, observations cliniques. Signe clinique* qui est décelé au simple examen. »<sup>11</sup>

### *1.1.h Système de santé*

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2019) : « Un système de santé englobe l'ensemble des organisations, des institutions et des ressources dont le but est d'améliorer la santé. La plupart des systèmes de santé nationaux sont composés d'un secteur public, d'un secteur privé, d'un secteur traditionnel et d'un secteur informel. Les systèmes de santé remplissent principalement quatre fonctions essentielles : la prestation de services, la création de ressources, le financement et la gestion administrative. »<sup>12</sup> (Organisation mondiale de la santé, 2019)

### *1.1.i Stratégie marketing*

D'après le cours Strategic Brand Management à l'EDHEC Business School de Monsieur Graham H. Roberts : « Le terme dérive du grec « strategos », il s'agit d'un ensemble de manœuvres établies sur le long-terme qui a pour but de vaincre un compétiteur, le contexte général dans lequel les problèmes quotidiens sont traités. »<sup>13</sup> (Roberts, 2018)

---

<sup>10</sup> hopital.fr. (2015). *hopital.fr*. Récupéré sur hopital.fr: <https://www.hopital.fr/Vos-dossiers-sante/Prevention-et-sante-publique/Examens-de-biologie-medicale>

<sup>11</sup> Clinique. (1991). Dans le dictionnaire de notre temps (Hachette). France : Edition Hachette, 3<sup>e</sup> éd

<sup>12</sup> Organisation mondiale de la santé. (2019). *Organisation mondiale de la santé*. Récupéré sur who.int: [https://www.who.int/topics/health\\_systems/fr/](https://www.who.int/topics/health_systems/fr/)

<sup>13</sup> Roberts, G. H. (2018). *Strategic Brand Management*. Lille (EDHEC Business School), France.

## II. Historique de la mise en place des médicaments génériques en France<sup>14,15</sup>

Il est souligné dans cette partie l'évolution du médicament générique sur le marché français mais aussi l'évolution des mœurs et de la vision des gens à ce sujet (patients, économistes, professionnels de santé...).

« Dans les années **1990**, l'absence de génériques était vue par les médecins comme la preuve de la bonne économicité du système de santé français : « On a un vrai système de santé parce qu'on n'a pas de génériques. Les génériques amènent de l'économie, des prix et rien d'autre. Un régime majeur, un régime noble, avec de vrais médecins, n'a pas ces copies dont le seul intérêt est d'être moins cher. Nous, on n'a pas d'intérêt économique, on ne pense qu'à la santé publique et au bien-être de nos patients. »<sup>14</sup> (Entretien avec Claude Lepen, économiste de la santé, Mars 2007) (Noguez, 2017). Cette attitude méfiante constatée des professionnels de santé a pu être potentiellement engendrée par les techniques marketing employées par les laboratoires des médicaments princeps qui avaient pour but de faire croire à une pratique plus sûre ou encore que les bénéfices seraient reversés à la recherche. (Caucheteux, 2011)

Ce discours semble peu responsable, d'une autre époque pour certains, malgré tout ceci a été pensé par une communauté de personnes. Nous avons, aujourd'hui, le recul nécessaire pour nuancer et corriger ces propos.

Les spécialités dispensées par les pharmaciens sont les mêmes dans les autres pays de l'Europe, leur émergence sur le marché ne les fait pas sourciller. Cela laisse à penser que les avis tranchés remettant fréquemment en question l'efficacité ainsi que la sécurité du médicament générique seraient le point de départ à ce climat français craintif. Les

---

<sup>14</sup> Noguez, E. *Des médicaments à tout prix : Sociologie des génériques en France*. SciencesPo Les Presses

professionnels de santé suspicieux influencent implicitement les consommateurs-patients et in fine font du tort au médicament générique. (Caucheteux, 2011)

Alors qu'elle est en tête des ventes de médicaments par habitant, la France est retardataire au sujet des génériques. En 1990 seuls 2% des boîtes de médicaments sont remboursés par l'Assurance Maladie, aujourd'hui une boîte de médicaments sur trois est remboursée par l'Assurance Maladie, nous sommes encore bien loin des 80 % en Allemagne et des 83 % au Royaume-Uni.<sup>14,15</sup> (Nouguez, Médicaments génériques : l'exception à la française, 2018)

Les médicaments génériques comme les médicaments princeps sont remboursés par décision de la Haute Autorité de Santé selon 3 critères qui définissent le service médical rendu (**voir partie 3 : résultats**).

Ces critères sont l'efficacité et les effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique (notamment au regard des autres thérapeutiques disponibles) et enfin l'intérêt pour la santé publique.

Nous pouvons dès lors constater 4 taux de remboursement différents, à savoir :

- Le remboursement de 15% sera effectué sur les prix des médicaments considérés à service médical faible (exemples : les médicaments homéopathiques et les préparations magistrales homéopathiques PMH). A Noter que, les taux de remboursement de

---

<sup>15</sup> Nouguez, E. (2018, Mars 2). Médicaments génériques : l'exception à la française. (P. Testard-Vaillant, Intervieweur)

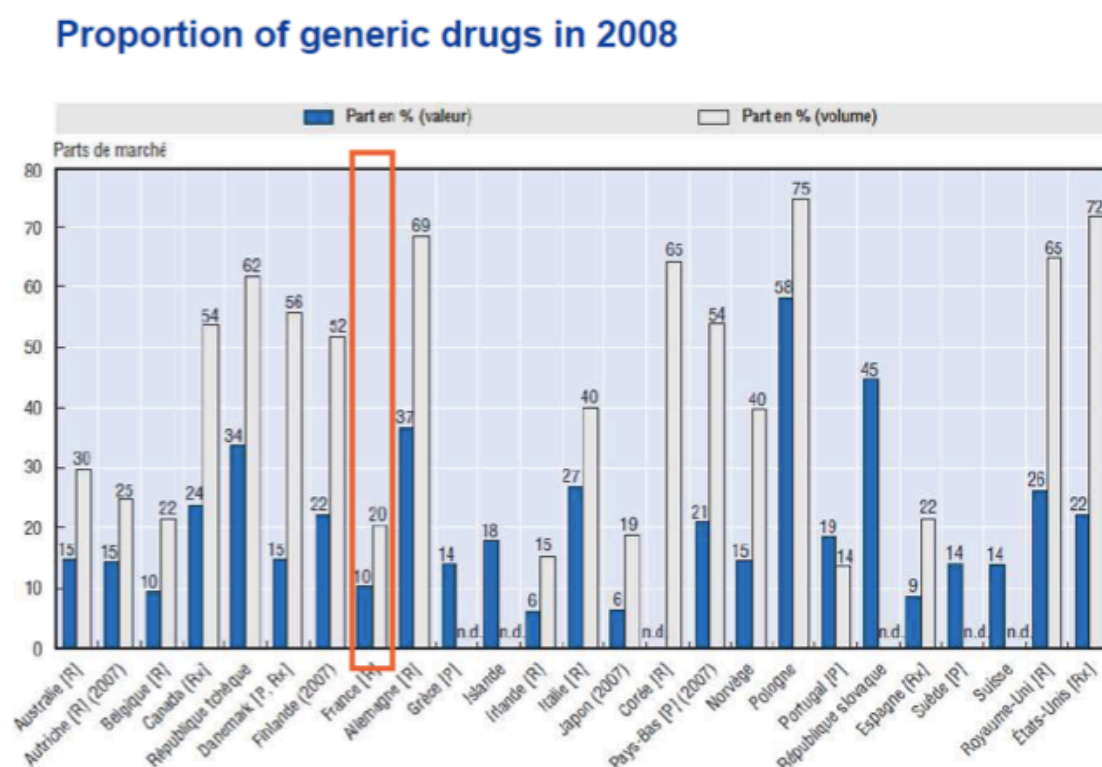
(II. Historique de la mise en place des médicaments génériques en France, raisonnement basé sur ces sources : références 14 et 15).

l'homéopathie ont diminué depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2020 et seront complètement nuls à partir du 1<sup>er</sup> Janvier 2021.

- Le remboursement de 30% sera effectué sur les prix des médicaments considérés à service médical rendu modéré et certaines préparations magistrales.
- Le remboursement de 65% sera effectué sur les prix des médicaments considérés à service médical rendu majeur ou important.
- Le remboursement de 100% sera effectué sur les prix des médicaments considérés coûteux et irremplaçables.

(Haute Autorité de Santé (HAS), 2013)

Figure 2 : Part de marché des médicaments génériques en 2008



Source : **CNAMTS**

En 2008, la part de marché des médicaments génériques en valeur en France représente 10% contre 21% aux Pays-Bas, 26% au Royaume-Uni et 37% en Allemagne (Figure 2).

La théorie économique expliquerait que c'est le résultat de la concurrence par les prix sur un marché où les biens sont substituables, il serait irrationnel de choisir le plus cher. Cependant, pour cela il a fallu un nombre important de rapports, de lois et de décrets. On entend tous dans nos têtes que « la santé ça n'a pas de prix ! ». <sup>14,15</sup>

Cette attitude réfractaire aux génériques est liée à l'organisation de notre système de santé. Les prix des médicaments remboursables étaient fixés par l'État à des niveaux faibles jusqu'au milieu des années 90 (**1994** précisément), les médecins libéraux français n'étaient ni sanctionnés ni incités en fonction du montant et de la nature (princeps, génériques) de leurs prescriptions, les pharmaciens quant à eux percevaient une marge proportionnelle au prix des médicaments et n'avaient donc pas de raison de délivrer des médicaments moins chers, enfin les patients qui avaient une mutuelle étaient le plus souvent remboursés pour l'intégralité de leurs dépenses de médicaments. Pour conclure, personne n'avait de véritable intérêt à privilégier les médicaments les moins chers. <sup>14,15</sup>

Le développement des génériques devient alors une priorité pour les pouvoirs publics à la fin des années 1990. Ceci pour réaliser une compensation des prix des nouveaux médicaments innovants qui venaient d'être extrêmement revalorisés par le biais : du droit de substitution des pharmaciens (**1999**) ainsi qu'une marge officinale plus élevée sur la vente de génériques, de la mise en place du taux de prescriptions de génériques chez les médecins (agrémenté de primes), du règlement par le patient de la différence de prix entre princeps et générique (Tarif Forfaitaire de Responsabilité, TFR, **2003**) puis de l'application du tiers payant (**2006**). <sup>14,15,16</sup> (Nouguez, 2017) (Nouguez, 2018)

---

<sup>16</sup> Tiers payant : Généralement, lors d'une consultation avec un professionnel de santé, nous réglons tous immédiatement le professionnel en question. L'Assurance maladie (ainsi que la complémentaire santé si on en dispose d'une) rembourse en partie ou en totalité les frais engagés dès la réception de la feuille de soins. (Assurance Maladie, 2018)

A la suite de cette politique incitatrice, entre les années **2002** et **2012**, on remarque une multiplication par trois du nombre de boîtes vendues ; 225 millions en 2002, 689 millions en 2012. (Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2015)

Les filiales de grands groupes pharmaceutiques (Big Pharma) et les purs « génériqueurs » sont les deux grands types de producteurs de médicaments génériques. Plus précisément, les Big Pharma ont créé des structures indépendantes, c'est le cas de la filiale génériques Sandoz qui appartient à Novartis, Zentiva créé par Sanofi (appartenant à Advent International un fond d'investissement depuis le 30 Septembre 2018) ou encore de Biogaran qui a vu le jour grâce au laboratoire Servier (Capital, 2018). Contrairement à ce que nous pouvons penser ou imaginer, les génériqueurs entretiennent des relations avec les laboratoires princeps, que ce soit pour l'approvisionnement en matières premières, la fabrication, ou encore pour la distribution des médicaments, même si ceci résulte bien sûr de business au cas par cas.<sup>14,15</sup>

Pendant des décennies ces « Big Pharma » avaient un tel potentiel novateur qu'elles pouvaient sortir des blockbuster<sup>17</sup> les uns après les autres.<sup>14,15</sup>

Puis, durant les années **2000**, la mise sur le marché de nouvelles molécules innovantes à proprement parler a été en constant déclin. Les découvertes majeures ont baissé significativement, ce qui a mis à mal la durabilité des grands du médicament. Pour surmonter ce passage à vide en termes d'innovation, les « Big Pharma » ont déposé de multiples brevets dans le but de défendre au mieux leurs médicaments (Ostan, 2009) (brevets de substance dans un premier temps puis pour renforcer leur stratégie ils ont fait appel à des brevets d'indications, de RoS, de formulation, de procédés...). Les laboratoires génériqueurs passent alors quelques mois à défaire cet enchevêtrement de brevets et se décider à développer leurs génériques.<sup>14,15</sup>

---

<sup>17</sup> Blockbuster : C'est un médicament qui génère un rendement considérable pour le laboratoire pharmaceutique commerçant.

Ou encore les « Big Pharma » mettraient au point de nouvelles formules, aux apports thérapeutiques contestés, de leurs précédents médicaments, qu'ils mettent en avant de façon marquée avec les prescripteurs. Cette remarque incrimine les agences de santé qui autorisent l'AMM de ces nouveaux médicaments, d'autant qu'à ce jour nous n'avons pas d'exemples concrets.<sup>14,15</sup>

D'autres raisons expliquent la défiance persistante d'une large partie de la communauté médicale française envers les génériques comme par exemple le fait que beaucoup de médecins ont mal accepté la mise en place du droit de substitution du pharmacien qui lui permet de choisir le médicament à dispenser en bout de chaîne, ou encore une intrusion du pharmacien dans leur relation avec leurs patients.<sup>14,15</sup> (Nouguez, 2018) (Iskounen Coustillas, 2016) (Meunier, 2013) Et réciproquement, certains patients ont vécu l'application de cette mesure comme une interposition du pharmacien dans la relation qu'ils entretiennent avec leur médecin (Prouchandy, 2018)

D'autre part, de nombreux spécialistes sont certains de l'avancée thérapeutique des nouveaux médicaments qui sont mis en avant par des laboratoires pharmaceutiques qui font partie de leur cercle professionnel proche. D'une certaine façon, le fait de prescrire des médicaments de marque ou princeps est aussi un moyen d'agrandir et de garder une patientèle dite aisée pointilleuse et changeante, de rendre légitime le prix élevé des consultations et des possibles dépassements d'honoraires.<sup>14,15</sup>

Les médecins généralistes vont, quant à eux, prescrire des génériques parce que leur patientèle est généralement moins contestataire et plus fidèle.

Ils se montrent souvent plus distants et précautionneux envers les industries pharmaceutiques, ils seront plus susceptibles d'agir en fonction des incitations financières de l'Assurance Maladie.<sup>14,15</sup>

Il semblerait que les médicaments génériques seraient diffusés en grande partie dans les zones rurales et ouvrières, c'est dans ces endroits que les dépassements d'honoraires ainsi que les écarts de revenus entre patients sont les plus bas.<sup>14,15</sup>

Il semblerait aussi que les officines n'appliquent pas la substitution lorsque la concurrence entre territoires est très forte, par exemple dans les centres-villes ou encore dans les grandes villes. Elles seraient plus fragiles et adopteraient la substitution avec précaution pour éviter de perdre leur clientèle (clients anti-génériques).<sup>14,15</sup> (Nouguez, 2018)

Le chiffre d'affaire hors taxe d'une pharmacie en zone rurale est de 1,65 millions d'euros, celui d'une pharmacie en zone urbaine est de 1,7 millions d'euros, et celui d'une pharmacie en centre commercial est de 2,9 millions d'euros.<sup>18</sup> (Bousenna, 2019)

La différence de chiffre d'affaire entre une pharmacie de ville et une pharmacie de campagne peut être justifiée par bien d'autres facteurs comme par exemple la différence de population au km<sup>2</sup>, l'accès de la population aux soins qui est logiquement facilité en ville. Nous ne pouvons donc rien en conclure sans davantage de précisions.

L'emploi du conditionnel est donc de rigueur dans ces dernières assertions, si bien qu'aucun chiffre significatif ou autres sources n'ont pu être trouvés pour renforcer ces propos. Si cela l'était nous aurions pu nous demander pourquoi l'adhésion au médicament générique est-elle plus marquée en zone rurale qu'en zone urbaine ? Quels sont les facteurs ?

La part des génériques (en pourcentages) du répertoire des génériques en valeur a augmenté de 41,4% entre les années 2000 et 2016, cette évolution de marché laisse se dessiner un espoir quant à la suite des choses (Figure 3 ci-après).

---

<sup>18</sup> Bousenna, Y. (2019, Mai). Radiographie du business d'une pharmacie. *Marianne*, 23.



Figure 3<sup>19</sup> : Évolution du marché des génériques en France entre 2000 et 2016 (Les entreprises du médicament (Leem), 2017)

### 8. ÉVOLUTION DU MARCHÉ DES GÉNÉRIQUES

Source : Leem d'après Gers

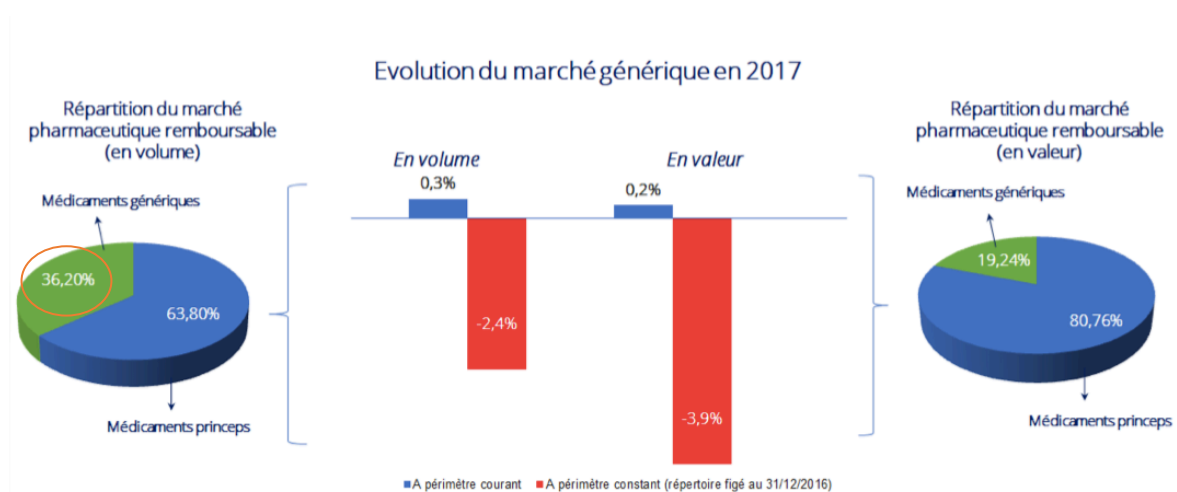
Année	Répertoire des génériques* en % du marché remboursable		Génériques en % du répertoire des génériques	
	En valeur	En volume	En valeur	En volume
2000	12,6%	18,4%	21,5%	31,0%
2001	13,9%	20,4%	23,0%	33,7%
2002	14,2%	20,9%	29,3%	40,7%
2003	13,2%	23,6%	40,9%	52,5%
2004	14,7%	23,0%	45,5%	57,2%
2005	17,0%	25,2%	47,0%	59,8%
2006	17,2%	27,5%	50,6%	61,1%
2007	15,6%	26,8%	61,5%	69,0%
2008	15,2%	27,3%	66,9%	74,3%
2009	20,4%	32,4%	58,8%	70,8%
2010	23,6%	34,6%	56,0%	68,0%
2011	25,1%	35,1%	54,1%	67,4%
2012	27,9%	37,5%	57,9%	71,2%
2013	27,9%	40,0%	66,7%	77,0%
2014	27,2%	41,3%	66,9%	76,1%
2015	29,3%	44,5%	63,9%	75,3%
<b>2016</b>	<b>30,7%</b>	<b>47,1%</b>	<b>62,9%</b>	<b>75,7%</b>

\* Le répertoire des génériques comprend les principes (molécules originales) et les génériques.

Cependant pour l'année **2017**, les chiffres du médicament générique sont inquiétants. Le marché recule de 2,4% en volume et 3,9% en valeur. Les seuls moteurs sont l'arrivée de nouveaux génériques et l'augmentation de la substitution officinale qui permettent au marché de se stabiliser à 0,3% en volume et 0,2% en valeur. (Figure 4 ci-après) (L'association GENérique Même MEDicament, 2018)

<sup>19</sup> Les entreprises du médicament (Leem). (2017). *Bilan économique 2017*. Paris.

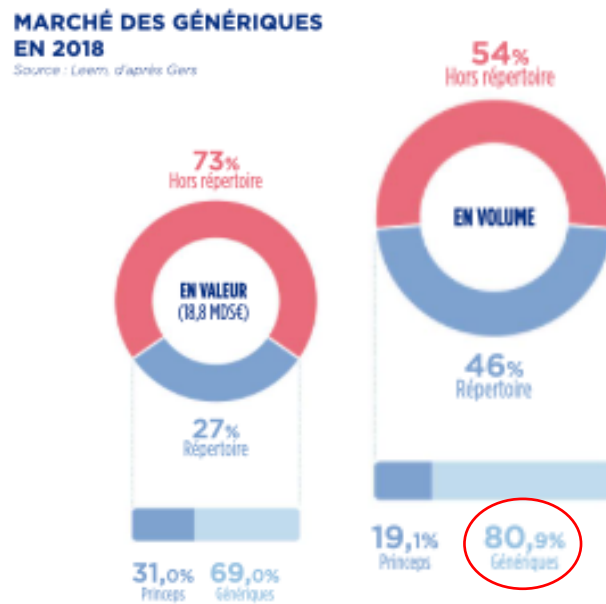
Figure 4<sup>20</sup> : Évolution du marché du générique en 2017 en France (L'association GEnérique Même MEDicament, 2018)



En 2018, le répertoire des médicaments génériques représente 5,1 milliards d'euros de chiffre d'affaires (1,6 milliard pour les princeps et 3,5 milliards pour les génériques), soit 27% du marché remboursable. Comme démontré précédemment on observe une stagnation du marché des génériques dû certainement à de nombreuses baisses de prix (530 millions d'euros). (Figure 5 ci-après) (Les entreprises du médicament (Leem), 2018)

<sup>20</sup> GEMME. (2018, Février). *GEMME*. Récupéré sur [medicamentsgeneriques.info](http://www.medicamentsgeneriques.info): <http://www.medicamentsgeneriques.info/le-marche-des-medicaments-generiques-entre-en-recession-une-perde-de-chance-pour-notre-systeme-de>

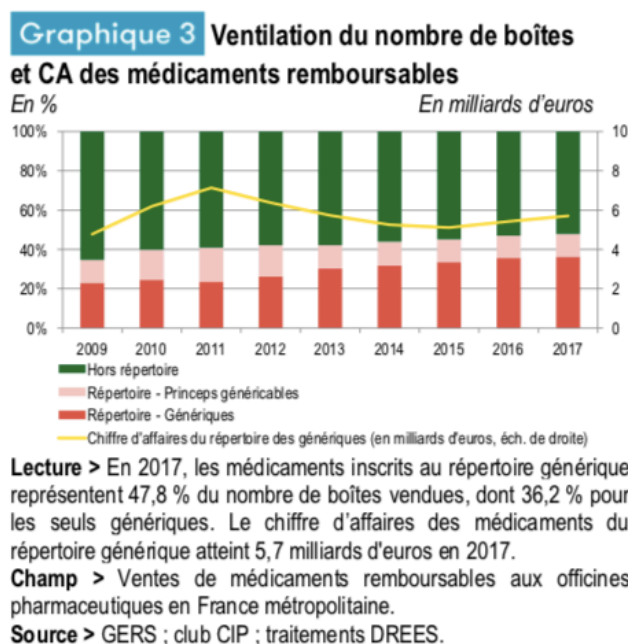
Figure 5<sup>21</sup> : Le marché des génériques en 2018 (Les entreprises du médicament (Leem), 2018)



La stabilisation du marché du générique peut aussi être constaté par la figure 6.

<sup>21</sup> Les entreprises du médicament (Leem). (2018, Juillet 3). *Leem*. Récupéré sur [Leem.org](https://www.leem.org/chiffre-daffaires): <https://www.leem.org/chiffre-daffaires>

Figure 6<sup>22</sup> : Ventilation du nombre de boîtes et chiffre d'affaire des médicaments remboursables (Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques, 2017)



« [...] Depuis que les pouvoirs publics ont décidé d'en promouvoir l'usage, à la fin des années 90, les génériques ont permis à la collectivité d'économiser environ 19 milliards d'euros [...]»<sup>23</sup> (LeFur, 2016)

De plus, « le projet de budget 2019 pour la Sécurité sociale prévoit que le solde combiné du régime général et du Fonds de solidarité vieillesse (FSV) redevienne excédentaire pour la première fois depuis 2001, à hauteur de 700 millions d'euros ».<sup>24</sup> (Gaillard, 2018)

Des recommandations sociales et managériales pourraient-elles aider cette progression ?

<sup>22</sup> DREES. (2017). *DREES*. Récupéré sur [drees.solidarites-sante.gouv.fr](https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/15-9.pdf): <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/15-9.pdf>

<sup>23</sup> Le Fur, E. (2016). Les génériques, ce n'est pas assez automatique. *Leparticulier.lefigaro.fr*.

<sup>24</sup> Gaillard, E. (2018). Les cinq points clefs du budget de le sécu 2019. *Challenges.fr*.

Depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2020, la mention « non substituable » qui devait être manuscrite par le prescripteur ne fait plus foi, elle peut maintenant être écrite par ordinateur et doit être complétée par la situation médicale qui lui incombe :

3 mentions sont en vigueur :

- « MTE » Marge thérapeutique étroite : les médicaments visés par cette mention sont certains antiépileptiques (lamotrigine, lévétiracétam, pregabaline, topiramate, valproate de sodium et zonisamide), certains immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, évérolimus, mycophénolate mofétil et mycophénolate sodique), une molécule régulant l'hormone thyroïdienne (Lévothyroxine) et un traitement substitutif aux opiacés (Buprénorphine)
- « EFG » Enfants de – de 6 ans s'il n'existe pas de galénique adaptée à l'âge de l'enfant
- « CIF » = Contre-indication formelle à un excipient à effet notoire

A l'exception de ces 3 situations, il y a maintenant un changement du remboursement des médicaments lorsque le patient refuse un générique, c'est-à-dire que le patient se verra imputer de la différence de prix entre générique et princeps. (Ameli, 2019) (Vidal, 2019).

### III. Critique du médicament générique<sup>3</sup>

Dans cette partie les « on dit » positifs et négatifs à propos du médicament générique sont commentés afin de donner davantage de détails et d'explications en nuanciant les propos que nous pouvons trouver sur des forums de patients ou sur d'autres sites non-certifiés.

Au vu de la nécessité d'une rationalisation des dépenses de santé, le développement des médicaments génériques représente une source de financement de l'innovation thérapeutique et rend possible l'accès à de meilleurs traitements : ceci par les gains économiques qu'il permet pour une qualité de soins identique<sup>3</sup>, ce qui constitue un bien fondé pour l'ensemble de la population et l'ensemble des acteurs de santé. (Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, 2012)

Les cadres réglementaires et juridiques, au niveau national et européen, tendent à dissimuler de nombreux obstacles à son développement et créent un environnement favorable.<sup>3</sup>

Cependant, certains points paraissent suspects quant aux exigences et à la définition du médicament générique.

Les principaux contresens sur les génériques qui amènent certaines personnes à penser que le générique n'est pas une vraie copie<sup>3</sup> :

- Sur le plan des excipients<sup>25</sup> : « Conformément à l'article L.5121-1 5° du Code de la santé publique (CSP), une spécialité générique doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence et démontrer la bioéquivalence avec cette dernière »<sup>3</sup>. (Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, 2012)

---

<sup>25</sup> Les excipients sont là pour définir la taille du médicament (le mettre en forme), son aspect, son goût ainsi que sa couleur. Leur fonction première est de faciliter l'administration, le transport, la conservation du PA jusqu'à son site d'absorption. Ils n'ont en revanche aucune activité pharmacologique (stable et inerte).

Il n'y a aucune exigence juridique ou technique au vu de l'identité de la composition quantitative en excipients entre le médicament générique et le médicament de référence car cela relève du secret industriel.<sup>3</sup> Nous compléterons cette assertion en expliquant qu'au-delà du brevet de substance il y a plusieurs brevets qui peuvent s'appliquer, notamment le brevet de formulation qui a souvent pour but de bloquer l'utilisation des excipients utilisés dans la formule du médicament princeps.

Nous pouvons nuancer ces propos en expliquant qu'en regard de la définition du terme « excipients » (voir plus haut partie définitions), de ses subtilités (voir plus bas notamment avec l'exemple des sels) et l'augmentation des brevets surtout ceux de formulation cette assertion est erronée.

Dans la thèse de Anthony MANZO on peut lire qu'il s'accorde à dire que « toute modification dans la sélection des excipients d'un médicament pourrait entraîner une variation de la fraction de PA disponible dans la circulation générale »<sup>26</sup> du fait de la modification de la pharmacocinétique (Université, s.d.)<sup>m</sup> cependant aucune preuve scientifique irréfutable nous permet aujourd'hui de statuer dans ce sens. (Manzo, 2018)

De plus, les études de bioéquivalence sont positionnées pour évaluer cette composante. On remarquera qu'au-delà du changement ou non d'excipients, la bioéquivalence permet allègrement de s'en affranchir, aussi ces stratégies sont très fortement liées à la situation de la propriété intellectuelle des princeps. Cette situation est analysée au cas par cas, aussi il serait inopportun de généraliser ce concept.

---

<sup>26</sup> Manzo, A. (2018, Juillet 6). impact des pratiques de dispensation officinale sur la perception du médicament générique par les patients et sur la relation pharmacien-patient. *Thèse de doctorat université Toulouse III Paul Sabatier*. Toulouse, France.  
<http://thesesante.ups-tlse.fr/2232/>

La définition du médicament générique a d'ailleurs été davantage précisée en 2004 : « *les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition quantitative 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* ». <sup>3</sup> Rappelons que dans ces cas, l'efficacité du générique est toujours évaluée par des études de bioéquivalence.

On notera d'ailleurs les perceptions différentes de cette définition en fonction de la géopolitique ; en effet, si la plupart des études de bioéquivalence se faisaient en Inde (pour des raisons de coût), peu de contract research organisation (CRO) acceptaient d'évaluer des études de bioéquivalence avec un sel différent. Cet aspect purement réglementaire a engendré une recrudescence vers l'Europe de l'Est et l'Amérique du Nord plus enclins à accepter des études avec un autre sel. On constatera ainsi que l'aspect réglementaire et son expertise peuvent engendrer une relocalisation de ce type d'étude. En conclusion, la plupart des bigs pharmas ont maintenant tendance à « relocaliser » plusieurs services et expertises dans ce sens, il est pertinent de payer plus cher un service qui sera davantage en accord avec les stratégies réglementaires des génériqueurs.

On comprend donc que les laboratoires de médicaments génériques peuvent utiliser une forme sensiblement différente du principe actif pour la formulation du médicament générique tant que les impératifs de sécurité et d'efficacité sont remplis. <sup>3</sup>

Il faut aussi préciser que le fait que deux médicaments soient bio-équivalents n'implique pas forcément qu'ils soient identiques en tout point mais simplement qu'ils auront la même activité au sein de l'organisme et donc le même profil de sécurité et d'efficacité. <sup>3</sup>



Ceci étant, tout dépend de la situation de la propriété intellectuelle qui doit être évaluée au cas par cas. Généralement, les laboratoires génériqueurs attendent que le brevet de substance soit échu et contournent alors les autres brevets. Par conséquent il est possible en théorie de mettre sur le marché un PA identique, il faut toutefois se poser la question sur le mot « identique » car un PA issu de synthèse par exemple, n'aura pas forcément les mêmes taux d'impureté de synthèse, mais elles devront être inférieures aux normes demandées par ICH guideline.

- Toutefois, la bioéquivalence sous ses aspects scientifiques peut parfois être ambiguë dans la littérature. Les professionnels de santé peuvent ne pas l'appréhender clairement. Ceci constituerait alors un frein à leur utilisation.<sup>3</sup>

*« Deux médicaments sont bio-équivalents si les bornes [min, max] de l'intervalle de confiance à 90 % (IC 90) du ratio générique versus princeps calculées pour la surface sous la courbe (SSC) et pour la concentration plasmatique maximale (Cmax) sont incluses dans l'intervalle [- 20 %, + 25 %]. Cet intervalle s'applique donc à l'IC 90 du ratio des SSC (ou Cmax) et non pas directement au ratio des valeurs de SSC (ou Cmax). »<sup>27</sup> (Le Corre, 2010)*

L'identité des propriétés pharmacocinétiques s'évalue par le paramètre de bioéquivalence, dont l'intervalle toléré de -20%/+25% résulte d'une ligne directrice de l'European Medicines Agency (EMA).<sup>30</sup>

Par conséquent, il n'est pas complètement exact de considérer qu'un médicament générique et son princeps ont un écart de Surface Sous la Courbe (SSC) et par suite logique une

---

<sup>27</sup> Le Corre, P. (2010, Février 4). *Bio-équivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite*. Rennes, France: Elsevier Masson.

biodisponibilité qui peut osciller entre -20 et +25%. Cependant, c'est ce que nous lisons dans la littérature scientifique médicale.<sup>30</sup>



**DEUX MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES D'UN MÊME PRINCEPS NE  
SONT PAS NÉCESSAIREMENT BIOÉQUIVALENTS ENTRE EUX !**

(MANZO, 2018)

« *La bioéquivalence s'établit pour un générique vis-à-vis d'un médicament princeps.* »<sup>30</sup> (Le Corre, 2010)

De ce fait, deux médicaments génériques d'un même médicament princeps ne conviennent pas toujours à ce critère de bioéquivalence. Si nous devons les inter-changer pour une raison ou une autre cela peut poser des problèmes, surtout pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.<sup>30</sup>

On pourra noter qu'il existe des exceptions souvent liées aux stratégies des bigs pharma qui décident de remplacer leur forme sur le marché par une autre forme (plus adaptée, plus marketée, ...) permettant de minimiser les parts de marché des génériques allant arriver sur le marché.

« ICH guidelines : Harmonisation pour une meilleure santé

Le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) est unique en ce qu'il réunit les autorités de réglementation et l'industrie pharmaceutique pour discuter des aspects scientifiques et

techniques de l'enregistrement des médicaments. Depuis sa création en 1990, ICH a progressivement évolué pour répondre au visage de plus en plus mondialisé du développement des médicaments. La mission de l'ICH est de parvenir à une plus grande harmonisation au niveau mondial afin de garantir que des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité soient développés et enregistrés de la manière la plus économe en ressources. L'harmonisation est réalisée par l'élaboration de directives ICH par le biais d'un processus de consensus scientifique associant des experts de la réglementation et de l'industrie. La clé du succès de ce processus réside dans l'engagement des régulateurs de l'ICH à mettre en œuvre les directives finales.

Depuis que le PCI a été créé le 23 octobre 2015 en tant qu'association internationale à but non lucratif de droit suisse, la mission ICH est énoncée dans ses statuts comme suit :

Formuler des recommandations en vue d'une plus grande harmonisation de l'interprétation et de l'application des directives techniques et des exigences en matière d'enregistrement des produits pharmaceutiques et du maintien de ces enregistrements ;

- Maintenir un forum de dialogue constructif sur les questions scientifiques entre les autorités de régulation et l'industrie pharmaceutique sur l'harmonisation des exigences techniques applicables aux produits pharmaceutiques ;
- Contribuer à la protection de la santé publique dans l'intérêt des patients dans une perspective internationale ;
- Surveiller et mettre à jour les exigences techniques harmonisées pour une meilleure acceptation mutuelle des données de recherche et développement ;
- Afin d'éviter des exigences futures divergentes grâce à l'harmonisation des thèmes sélectionnés résultant des avancées thérapeutiques et du développement de nouvelles technologies pour la production de médicaments ;
- Faciliter l'adoption de méthodes de recherche et de développement de techniques nouvelles ou améliorées qui actualisent ou remplacent les pratiques actuelles ;

- Encourager la mise en œuvre et l'intégration de normes communes par la diffusion, la communication d'informations et la coordination de la formation, l'harmonisation des directives et leur utilisation ;
- D'élaborer une politique relative au dictionnaire médical ICH sur la terminologie des activités de réglementation (MedDRA) tout en assurant la maintenance, le développement et la diffusion scientifiques et techniques de MedDRA en tant que dictionnaire normalisé facilitant le partage international d'informations réglementaires sur les médicaments utilisés par l'homme. »<sup>28</sup> (International Council on Harmonisation, 2015)

La composition en excipients doit être justifiée par rapport à ceux de la spécialité de référence mais peut varier tant que la bioéquivalence n'est pas affectée.

De ce fait, nous pouvons par exemple observer des différences entre le médicament générique et le princeps comme : le goût, la forme ou encore la couleur.<sup>3</sup> (Biogaran, 2018)

On notera ici qu'un générique doit être équivalent au médicament princeps en ce qui concerne sa pharmacocinétique mais il peut lui être supérieur, et c'est souvent le cas, sur d'autres aspects qui restent importants pour les patients. Ainsi des génériques pourront présenter une stabilité accrue, à savoir augmentation de la date de péremption mais également de ces conditions de conservation, un médicament princeps devant être stocké au réfrigérateur sera généralement remplacé par un générique pouvant être stocké à température ambiante. Comme autre avantage significatif, on observera l'abolition du « food effect » c'est-à-dire qu'un médicament princeps devant être ingurgité lors d'un repas pourra être substitué par un générique qui pourra être pris avec ou sans repas.

---

<sup>28</sup> International Council on Harmonisation. (2015, Octobre 23). *ICH harmonisation for better health*. Récupéré sur [ich.org](https://www.ich.org/about/mission.html): <https://www.ich.org/about/mission.html>

Il est à remarquer que ce dernier avantage est l'un des piliers des nouveaux génériques, en effet, il est établi que 90% des nouveaux médicaments ont des problèmes de solubilité et donc de biodisponibilité, aussi les génériqueurs travaillent dans ce sens et une amélioration du « food effect » permet une bien meilleure observance et ainsi une prédilection pour le générique plutôt que pour le princeps. (Pharmaceutical technology, 2018)

Par ailleurs, le titulaire d'un droit de propriété intellectuelle protégeant les caractéristiques de son médicament (apparence, texture) n'est plus en droit d'interdire aux laboratoires génériqueurs de mettre au point un médicament qui ressemble de près au princeps depuis la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.<sup>3</sup>

Bien entendu cela n'empêche aucunement les bigs pharma de développer d'autres facettes de la propriété intellectuelle comme de déposer un Dessin & Modèle afin de protéger le design d'une pilule ou d'un comprimé pharmaceutique, comme par exemple le Viagra.

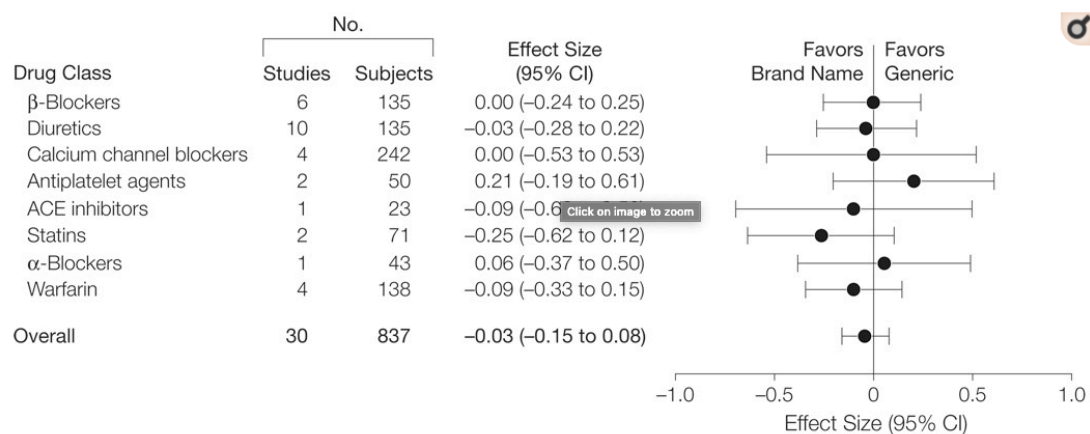
Il semble dorénavant pertinent que les laboratoires génériqueurs respectent la forme, la couleur ou encore les codes du packaging de médicament princeps, parce que les patients et surtout les personnes âgées (très logiquement grandes consommatrices d'allopathies) y sont sensibles, et on retrouve même dans plusieurs travaux que leur adhésion en dépendrait (voir interviews patients plus bas).

Exemple : le laboratoire Bouchara-Recordati a l'origine du médicament Zanidip utilisé dans l'hypertension artérielle a réutilisé exactement le même packaging pour son générique, le même code couleur, la même police, seul le nom « Lercanidipine » figure maintenant sur la boîte à la place de « Zanidip ».

Le Dr Aaron Kesselheim de l'hôpital universitaire de Harvard à Boston a recensé 47 études initiées entre 1984 et 2008 qui comparent les médicaments princeps à leurs génériques

notamment les bêtabloquants, les antihypertenseurs, les antiagrégants plaquettaires mais aussi les statines. (Kesselheim, Misono, & Lee, 2008)

Figure 7 : Méta-analyses des classes de médicaments dans les essais comparatifs entre médicaments génériques et médicaments princeps utilisés dans les maladies cardiovasculaires.



On observe même que certains génériques comme ceux de la classe de médicament antiagrégants plaquettaires semblent démontrer de meilleurs résultats que leurs homologues princeps.

- La présence d'excipients à effets notoires (EEN)<sup>3</sup>

Bien que les excipients ne présentent aucune activité pharmacologique, certains patients présentent des sensibilités (allergie, intolérance) : c'est ce qu'on appelle EEN.

L'article R.5121-1 8° du CSP précise que la présence d'un EEN nécessite un emploi précautionneux dans le cas de certaines personnes soignées.<sup>3</sup>

Une ligne directrice européenne liste ces excipients en question, ils sont signalés dans le répertoire des génériques pour toutes les spécialités (molécule générique et de référence) qui en contiennent, mais aussi dans la notice du médicament et quelques fois pour certains EEN un

pictogramme doit apparaître sur son emballage (exemple de l'éthanol dont la quantité est supérieure à 3g par dose journalière).<sup>3</sup>(Afssaps, 2008)

Quelques exemples : l'amidon de blé est contre-indiqué en cas d'allergie au gluten, l'aspartam (source de phénylalanine) est contre-indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie.<sup>3</sup>

Lors de la substitution, même si peu de personnes sont sensibles à ces EEN, il convient de respecter certaines règles :

- Dans le cas de la substitution d'une spécialité ne contenant pas d'EEN, le médicament générique sera également dépourvu d'EEN ;
- Dans le cas de la substitution d'une spécialité contenant un ou plusieurs EEN, il convient de choisir une spécialité générique contenant le ou les même(s) EEN ou bien une spécialité générique partiellement voire totalement dépourvue de ces EEN.<sup>3</sup>

Le cas échéant, une substitution peut également être réalisée après avoir consciencieusement interrogé le patient quant à cette éventuelle sensibilité à ces EEN.<sup>3</sup>

- Les génériques ne sont pas testés chez les malades<sup>3</sup>

D'après les pré-requis de la mise sur le marché d'un médicament générique (voir [Annexe 1](#)) nous savons qu'une étude de bioéquivalence permet de comparer deux formulations pharmaceutiques (celle du médicament de référence à celle du médicament possiblement générique).<sup>3</sup>

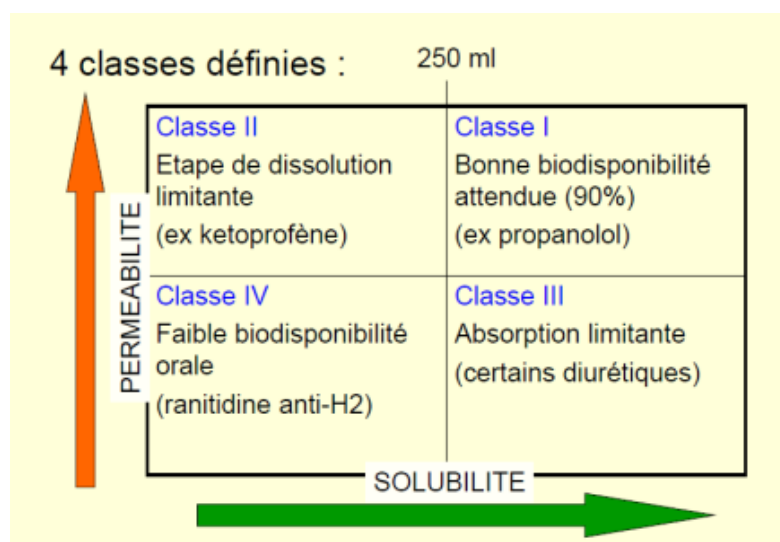
Attention, la bioéquivalence est une analyse issue d'un dosage, aussi on préfère la faire sur des volontaires sains mais ceci n'est pas toujours vrai, il y a plusieurs génériques qui doivent être testés sur les malades, notamment en oncologie, et notamment aux États-Unis et plus sporadiquement en Europe.

Cela est demandé au cas par cas par l'autorité de Santé compétente.

D'après la guideline sur l'investigation de bioéquivalence de Janvier 2010 (Londres) du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP : The Committee for Medicinal Products for Human Use) de l'Agence Européenne des médicaments (EMA : European Medicine Agency) (European Medicines Agency, 2010) :

La demande de dispense de démonstration de bioéquivalence (biowaiver) est basée sur la classification BCS (Biopharmaceutics Classification System). Elle a pour but de réduire les études de bioéquivalence in vivo, ceci sera justifié par des données de performance in vitro satisfaisantes. Il s'agit d'un système de classification permettant de distinguer les médicaments par rapport à leur solubilité et leur perméabilité.

Figure 8 : Système de Classification Biopharmaceutique des PA administrés par voie orale dans des formes médicamenteuses à effet immédiat (Andrieu, 2004)



Les molécules pouvant faire l'objet de cette dispense sont uniquement les molécules ayant une solubilité très élevée, dont on connaît l'absorption dans le corps humain et qui n'ont pas un index thérapeutique étroit (cf section 4.1.9 de cette guideline 2010). Ceci est applicable pour



les substances à libération immédiate, les substances solides pour administration orale et action systémique ayant la même forme pharmaceutique. Néanmoins, ceci ne s'appliquera pas aux formulations sublinguale, buccale et à libération modifiée. De ce fait, la dispensation de démonstration basée sur la classification BCS (biowaivers) pour les formulations orodispersibles sera autorisée uniquement si l'absorption dans la cavité orale est exclue.

Les biowaivers sont recommandés afin d'aborder la question de la bioéquivalence à l'aide de tests spécifiques et des produits de références. Ces principes peuvent être utilisés pour établir la bioéquivalence de médicaments génériques, des extensions de produits innovants, des variations qui demandent des tests de bioéquivalence, et entre produits d'essais cliniques de première phase et des produits qui vont faire l'objet très prochainement d'une mise sur le marché.

Résumé des exigences :

- Les dispenses d'études de bioéquivalence basées sur la classification BCS seront accordées pour une substance à libération immédiate si :
  - La substance du médicament démontre une solubilité élevée et une absorption complète (BCS-classe I, plus de détails dans la partie III de l'annexe III de la Guideline du CHMP de Janvier 2010) et
  - Des caractéristiques de dissolution in vitro du produit test et de la référence très rapides (> 85% durant 15 minutes) ou aussi rapides (85% en 30 minutes) en considérant des exigences spécifiques (voir partie IV.1 de l'annexe 3 de la guideline) et
  - Les excipients qui peuvent affecter la biodisponibilité sont qualitativement et quantitativement les mêmes. De manière générale, l'utilisation des mêmes excipients en quantité similaire est préférée (partie IV.2).

- Les dispenses d'études de bioéquivalence basées sur la classification BCS seront aussi accordées pour une substance à libération immédiate si :
  - La substance du médicament démontre une solubilité élevée et une absorption limitée (BCS-classe III, plus de détails dans la partie III de l'annexe III de la Guideline) et
  - Des caractéristiques de dissolution in vitro du produit test et de la référence très rapides (> 85% durant 15 minutes) en considérant des exigences spécifiques (voir partie IV.1 de l'annexe 3 de la guideline) et
  - Les excipients qui peuvent affecter la biodisponibilité sont qualitativement et quantitativement les mêmes et les autres excipients sont qualitativement et quantitativement très similaires (partie IV.2).

Généralement et logiquement, les risques d'une décision inappropriée de dispense d'étude de bioéquivalence (biowaiver) doivent être davantage méticuleusement vérifiés (par exemple : un site d'absorption spécifique, un risque d'interaction avec les protéines de transport au site d'absorption, la composition des excipients et les risques thérapeutiques) pour les substances appartenant à la classe III qu'à la classe I.

Figure 9<sup>a</sup> (Ioannis & Ioannis, 2017). Pourcentage des molécules médicaments selon le système de classification BCS.

Class I	High solubility, high permeability Marketed 35% - Candidates 5-10%
Class II	Low solubility, high permeability Marketed 30% - Candidates 60-70%
Class III	High solubility, low permeability Marketed 25% - Candidates 5-10%
Class IV	Low solubility, low permeability Marketed 10% - Candidates 10-20%

L'absence de bioéquivalence entre deux formulations peut ne pas être en lien direct avec la formulation elle-même, mais avec la variabilité des états physiopathologiques des personnes incluses dans l'étude et avec la variabilité liée à la nature du médicament. C'est pour cela que nous utilisons des cohortes croisées dites « en cross over ». <sup>3</sup> (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé, 2012)

Précisons, que la bioéquivalence est basée sur le produit formulé et sur le principe actif.

Les différences peuvent être dues à des facteurs externes comme l'état de santé des personnes. Il paraît donc logique que les études de bioéquivalence soient menées de manière standardisée (dans lesquelles les biais seront limités) afin que l'apparition d'une bio-inéquivalence soit due uniquement à la formulation. <sup>3</sup>

Il semble alors justifié de choisir des volontaires sains (au lieu de personnes malades) pour tester une bio-équivalence. (Toutain, Gandia, & Bousquet-Mélou, Problèmes et difficultés rencontrés lors de la planification et de l'analyse d'un essai de bioéquivalence, 2014)

- Les génériques sont fabriqués à l'étranger<sup>3</sup>

Les médicaments génériques et les médicaments princeps sont souvent fabriqués à l'extérieur de la France ou de l'Union Européenne. Ceci est dû à la mondialisation.<sup>3</sup>

Un des exemples les plus marquants de ces derniers mois sera certainement celui des masques chirurgicaux dont nous avons tous eu besoin, professionnels de santé, patients à risques et particuliers. Nous nous sommes retrouvés dans une réelle pénurie, du fait de l'absence de production locale.

Néanmoins, du fait de la pandémie COVID-19 que nous vivons actuellement, nous pouvons noter une nouvelle tendance : celle de la relocalisation des recherches, des productions à l'image de Sanofi qui mobilise son savoir-faire pour la mise sur le marché d'un vaccin, le développement d'une nouvelle voie thérapeutique, et d'un test de dépistage pour vaincre la COVID-19. On notera aussi que le laboratoire va relocaliser la production de ses principes actifs les plus stratégiques. (Sanofi, 2020)

D'autres parts, la fabrication des médicaments doit respecter les mêmes conditions et suivre les mêmes textes de référence (Bonnes Pratiques de Fabrication). Pour en être certains, périodiquement sont mises en place des inspections concertées entre laboratoires détenteurs de l'AMM, qui sont pénalement responsables et les Autorités de Santé, qu'elles soient Européennes, Américaines ou autres.<sup>3</sup>

Les différents points détaillés dans cette partie sont autant de points qui font de l'ombre au médicament générique dans l'esprit des Français, nous verrons dans la partie entretiens puis résultats que plusieurs explications peuvent être trouvées à ceci. Logiquement, des mesures sont à mettre en place afin de pallier ce scepticisme.

*« Pour 25 % des Français, les copies ne sont ni aussi sûres ni aussi efficaces que les médicaments originaux : la méfiance qu'inspirent les génériques tient à l'apparence et au prix bon marché de ces produits. Pour leurs détracteurs, ce sont des médicaments « pour pauvres », donc des médicaments « pauvres » dont le prix modeste refléterait la piètre qualité. Ensuite, bon nombre de patients sont persuadés que l'emploi d'excipients différents serait la cause d'une moindre qualité des génériques. »<sup>14,15</sup> (Nouguez, 2017)*

En observant tout cela avec un regard avisé, on notera que dans la plupart des cas, les laboratoires princeps baissent leur prix pour égaler celui des génériques, aussi on comprendra aisément que le prix du princeps est souvent largement surévalué. En effet si le laboratoire princeps accepte de baisser plutôt que de se retirer du marché, c'est qu'il est toujours dans une marge bénéficiaire. Bien entendu, le laboratoire princeps doit rentabiliser son médicament au regard des nombreuses années de recherche mais on notera qu'il a une exclusivité de 10 ans pour pallier cela.

Voir les résultats d'une étude prospective des facteurs associés à l'acceptation de la substitution des génériques par les patients et leurs médecins libéraux.<sup>29</sup> (Iskounen, Simoneau, & Mouly, 2018) ([Annexe 2](#))

---

<sup>29</sup> Iskounen, S., Simoneau, G., & Mouly, S. (2018, Novembre). Étude prospective des facteurs associés à l'acceptation de la substitution des génériques par les patients et leurs médecins libéraux. *La revue de médecine interne*, 39, 849-854.

## Qu'en est-il des Médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE) ?

Dans le cas d'une substitution concernant un patient traité depuis longtemps par un médicament à marge thérapeutique étroite (MTE), le prescripteur appose la mention « non-substituable : MTE » sur l'ordonnance depuis 2020.

« 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. La plupart de ces médicaments nécessite un monitoring, c'est-à-dire un suivi de la concentration sanguine afin de contrôler et d'individualiser le traitement du patient.

Les médicaments à marge thérapeutique étroite se retrouvent principalement dans les classes thérapeutiques suivantes :

- anti-arythmiques ;
- antiépileptiques ;
- anticoagulants oraux ;
- digitaliques ;
- immunosuppresseurs ;
- théophylline et dérivés. »<sup>30</sup> (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, 2018)

---

<sup>30</sup> Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. (2018, Septembre 2018). *afmps*. Récupéré sur [afmps.be: https://www.afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite\\_efficacite\\_bioequivalence](https://www.afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite_efficacite_bioequivalence)

Il n'existe pas encore d'harmonisation internationale sur le plan des médicaments à marge thérapeutique étroite pourtant il existe des critères plus restrictifs quant à eux.

Pour permettre une interchangeabilité entre médicaments génériques et princeps dans le cadre de molécule à marge thérapeutique étroite, il conviendrait d'établir une bioéquivalence individuelle. La bioéquivalence individuelle que l'on pourrait qualifier d'ailleurs d'utopique nous permettrait de savoir si une nouvelle formulation X pourrait mieux convenir un patient Y actuellement sous traitement Z.<sup>t</sup> (Toutain, Gandia, & Bousquet-Mélou, 2014) Ceci demande des protocoles d'études modifiés. Un patient prenant une formulation pourrait alors être substitué par la formulation d'un médicament générique en gardant une efficacité et une tolérance identiques. Ceci est encore du domaine de l'utopie, mais avec les progrès technologiques, on pourrait imaginer que dans le futur le pharmacien d'officine puisse personnaliser les médicaments de chaque patient, en fabricant à l'officine ces médicaments, par exemple à l'aide d'imprimantes 3D...

Certaines classes de médicaments comportent des caractéristiques biopharmaceutiques et pharmacocinétiques qui vont engendrer une variabilité non négligeable entre les individus non négligeable et de ce fait causer des problèmes (c'est le cas des médicaments antiépileptiques entre autres, c'est pour cela que l'on demandera alors de faire de faire un test statistique afin de déterminer le nombre de personnes dans la cohorte testée. (Biraben, De Toffol, Semah, & Rouaud, 2017)

En conclusion, pour les médicaments à marge thérapeutique étroite il conviendrait de pousser l'évaluation des aspects économiques plus loin qu'une comparaison des prix de vente réductrice/sommaire car ces médicaments à marge thérapeutique étroite demandent un suivi thérapeutique spécifique (comme un dosage plasmatique par exemple).<sup>30</sup>

D'autre part, il est facile de constater dans le monde de l'officine des ruptures de stock de médicaments assez récurrentes, la multiplication des spécialités génériques sur le marché apporte un confort non-négligeable sur le plan de l'approvisionnement. (Siorat V. , et al., 2020)



#### IV. Stratégies marketing d'adaptation des firmes pharmaceutiques

Depuis ces dix dernières années, de nombreuses molécules des Big Pharma ont vu leur brevet de substance tomber dans le domaine public (la brevetabilité des médicaments date de 1940). Face à l'ampleur que prend l'arrivée des génériques sur le marché du médicament qui font preuve de prix considérablement plus faibles et donc concurrentiels, le milieu de l'industrie pharmaceutique se redessine. En 2016, le marché du médicament représente 5,5 milliards d'euros de chiffre d'affaires (2,0 milliards pour les princeps et 3,5 milliards pour les génériques), soit 30% du marché remboursable.<sup>31</sup> (Yacoub, 2010)

Il y a de nombreux moteurs de promotion des génériques mis en place, comme la procédure d'AMM allégée des génériques, la prescription sous DCI<sup>32</sup> (Dénomination Commune Internationale, normalement depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2015 les prescripteurs doivent prescrire les médicaments en DCI) du médecin, le droit de substitution du pharmacien, la dénomination, le remboursement de référence, une meilleure information à l'égard des professionnels de santé.<sup>32</sup> Mais il reste encore de nombreux freins comme un régime de propriété intellectuelle fort protecteur (voir le paragraphe suivant) (Voir Figure 1<sup>3</sup>. Le pouvoir du brevet : 20 ans d'exclusivité d'exploitation commerciale, le Certificat Complémentaire de Protection (CCP), l'influence de la marque (non-limitée dans le temps)), les stratégies développées par les firmes pharmaceutiques (logique répondant à la pénétration sur le marché des génériques : prolonger la durée de vie d'un brevet, la demande de brevet divisionnaires, aligner ou baisser les prix, les actions en justice, bloquer à des matières de base même si ce dernier point semble utopique du fait de la mondialisation et des pays émergents comme ceux d'Asie), la réticence des

---

<sup>31</sup> Yacoub, N. L. (2010, Juin 18). Propriété intellectuelle et innovation de la concurrence globale. *Innovations*.

<sup>32</sup> D'après l'OMS, les dénominations communes internationales (DCI) identifient les substances pharmaceutiques ou les principes actifs pharmaceutiques. Chaque DCI est une appellation unique reconnue au niveau mondial et qui relève du domaine public. (Organisation mondiale de la santé, 2019)

professionnels de santé et des patients à cause de la publicité faite par les laboratoires pour les médicaments originaux (contre-publicité des firmes pharmaceutiques vis-à-vis des génériqueurs), réticence des pharmaciens ou des médecins ressentie par les patients qui entraîne un effet nocebo<sup>33</sup> qui donne une image peu positive des médicaments génériques.<sup>32</sup> (Yacoub, Laperche, 2010)

Jusqu'ici nous pouvons constater que face à l'omniprésence des médicaments génériques diverses solutions anti-génériques ont été imaginées par les détenteurs des médicaments princeps comme la diversification (nouvelle forme galénique exemple de la suboxone passage de comprimé à « oral film », nouvelle indication, lancement d'une formulation seconde génération (exemple du Kaletra (Fischer, 2009)), la baisse des prix des médicaments princeps, la demande d'un Certificat Complémentaire de Protection et des poursuites judiciaires à l'encontre des laboratoires génériqueurs. (Pharmaceutiques, 2012) (Bouزيد, 2016)

Le but de ces stratégies, rappelons-le, est de maintenir la molécule princeps au plus niveau de son cycle de vie afin de bénéficier de sa valeur en termes de bienfaits médicaux mais aussi commerciaux.

Une cinquième stratégie appelée « Life Cycle Management » serait de meilleur augure : elle peut consister par exemple à augmenter la biodisponibilité du médicament pour garder le monopôle des ventes. En augmentant la biodisponibilité, cela permettra au patient de prendre son médicament dans de meilleures conditions, à des doses plus faibles moins souvent et donc de jouir d'un meilleur confort de vie, faisant du générique une option obsolète.

A contrario, nous avons eu à faire dernièrement en officine à une patiente qui demandait le médicament KENZEN 4mg, lors de ma proposition de substitution elle m'a expliqué qu'elle désirait le médicament princeps et non le générique parce que sa tension n'était pas stabilisée

---

<sup>33</sup> Apparition d'effets indésirables bénins, d'origine surtout psychologique, après administration d'un médicament inactif ou qui ne peut lui-même produire ces effets. (Par analogie avec effet placebo.) Dictionnaire de Français Larousse.

avec le générique. Il serait pertinent pour les laboratoires génériqueurs du Kenzen (Mylan, EG, Biogaran, Sandoz, Teva...) d'utiliser la stratégie discutée afin d'assurer une réussite de substitution au comptoir et une fidélisation du patient.

Deuxième exemple, celui du Fénofibrate qui est un hypolipémiant de la famille des fibrates, il a pour fonction de baisser le taux de triglycérides et de cholestérol circulant dans le sang. (Cenci, 2008) (VIDAL, 2020)

En 1960 Fournier découvre le Fénofibrate, le Lipanthyl devient très vite leader dans son aire thérapeutique. (Dupagne, 2013)

Par la suite, des reformulations successives de la molécule princeps Lipanthyl entre 1998 et 2011 en optant entre autres pour une forme micronisée puis nanonisée lui ont permis d'obtenir un « food effect » faible puis nul, ce qui ne contraint pas le patient à faire attention à son moment de prise, et une meilleure biodisponibilité. La molécule princeps a donc ainsi conservé sa suprématie et a rendu ses molécules génériques obsolètes dès leur mise sur le marché. Il n'y a pas eu d'essais cliniques, la part financière dédiée aux forces de vente (marketing) a donc pu être plus importante. (Hwi-Yeol, et al., 2006) (Guivarc'h, Vachon, & Fordyce, 2004)

Sur le critère du régime de propriété intellectuelle que l'on pense fort protecteur, il ne faut pas omettre la guerre sans merci qu'impliquent les brevets. Ce constat est surtout présent aux États-Unis comparativement à l'Europe, néanmoins ceci est déconnecté du point de vue pharmaceutique à l'exception des situations où les cas sont portés devant la justice afin d'attaquer ou au contraire de se défendre.

*« Publicité auprès du grand public - visa GP*

La publicité pour les médicaments auprès du grand public fait l'objet d'un **contrôle à priori**. Il se traduit par la délivrance d'un visa , dénommé **visa GP** .

Elle n'est autorisée que pour les médicaments :

- Non soumis à prescription médicale obligatoire
- Et non remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie (pour aucune de ses différentes présentations).

De plus, l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement ne doit pas comporter d'interdiction ou de restrictions en raison d'un risque possible pour la santé publique, notamment lorsque le médicament n'est pas adapté à une utilisation sans intervention d'un médecin pour le diagnostic, l'initiation ou la surveillance du traitement. (*Article L.5122-6 du CSP*).

Par dérogation, les **vaccins** peuvent faire l'objet de campagnes promotionnelles auprès du grand public, s'ils figurent sur une liste établie pour des motifs de santé publique par arrêté du ministre chargé de la santé.

- Arrêté du 28 septembre 2012 fixant la liste des vaccins mentionnée à l'article L. 5122-6 du code de la santé publique

Sur quels critères s'appuie ce contrôle ?

La publicité doit répondre aux critères suivants :

- Respecter les dispositions de l'autorisation de mise sur le marché et les stratégies thérapeutiques recommandées par la Haute Autorité de Santé.
- Présenter le médicament de façon objective, favoriser son bon usage
- Ne pas être trompeuse, ni porter atteinte à la protection de la santé publique.

En cas de manquements à ces critères, l'ANSM refusera la demande de visa de publicité. (*Article L.5122-2 du CSP*)

Interdiction de publicité

Lorsqu'un médicament fait l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque, sa publicité est interdite jusqu'à l'issue de cette procédure.

(Article L.5122-3 du CSP modifié par ordonnance n° 2016-966 du 15 juillet 2016). »<sup>34</sup> (Agence nationale de sécurité du médicament, 2017)

De ce fait, nous pouvons observer de nombreux mouvements de fusion-acquisition (**2009**) ou encore de partenariats pour partager les coûts, limiter les risques et diversifier le portefeuille ; la constitution et les stratégies d'accumulation du capital-savoir par exemple la rationalisation des efforts de Recherche et Développement (R&D) soit la rationalisation des ressources internes et la constitution collective du capital-savoir (la réduction/recentrage, la fermeture de sites ou délocalisation en Asie par exemple, la suppression de poste...) ; l'accent porté sur l'innovation mineure (d'après la théorie économique, l'innovation est le moyen privilégié pour conserver une position dominante sur les marchés) ; des stratégies de valorisation du capital-savoir (stratégies juridiques de protection du capital savoir et stratégies commerciales de préservation des parts de marché).<sup>32</sup> (Yacoub, 2010) (Abecassis & Coutinet, 2015)

Il faut connaître l'arbitrage que les industries pharmaceutiques doivent mettre en place entre les stratégies d'accumulation et les stratégies de valorisation du capital-savoir.<sup>32</sup>

« *Le modèle du médicament générique pourrait être l'avènement des biotechnologies.* »<sup>35</sup>  
(Lescur, 2015)

La recherche biotechnologique serait l'avenir des big pharmas affaiblies par l'arrivée des médicaments génériques. Le marché des bio-médicaments sera donc très segmenté et la concurrence limitée à deux ou trois bio-similaires pour un bio-médicament.

---

<sup>34</sup> Agence nationale de sécurité du médicament . (2017). ANSM. Récupéré sur [ansm.sante.fr: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Modalites-de-contrôle-de-la-publicite/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Modalites-de-contrôle-de-la-publicite/(offset)/0)

<sup>35</sup> Lescur, R. (2015). Réalités industrielles. *Le médicament générique : des attentes à la réalité* . France.

L'extension vers le marché pédiatrique serait une deuxième tendance (innovation mineure de produit accompagnée d'une innovation de marché).<sup>32</sup>

Il y a aussi, et surtout, une tendance à aller vers des marchés dits « de niches ».

Les médicaments orphelins en sont l'exemple parfait. (Fauvelle, 2012) Les maladies rares du fait de leur conséquence (mortalité, handicap, exclusion sociale) et du nombre de personnes concernées (35 millions en Europe, sans compter les aidants) sont un enjeu de santé publique.

Ces médicaments du fait de leur nature font face à des contraintes de taille : des études plus difficiles à mener du fait du faible nombre de patients (écueils méthodologiques) et de la difficulté pour les financer (des acteurs réticents).

En contrepartie, les médicaments orphelins bénéficient d'un cycle de développement plus court du fait du nombre plus faible de patient et l'accès privilégié aux autorisations temporaires d'utilisation (ATU) qui permettent l'utilisation du médicament sur le terrain avant même que l'AMM ait été octroyée (et avant les études les plus coûteuses, celles de phase III).

De plus, les maladies rares sont d'origine génétique dans 80% des cas, ce qui en fait des traitements extrêmement coûteux et à forte valeur ajoutée, et qui d'une autre part empêche les firmes génériques de se pencher sur le sujet.

Exemple : Sanofi-Genzyme, franchise maladie rare engagée dans la maladie de Gaucher, la maladie de Niemann-Pick B, la maladie de Pompe, la maladie de Fabry et la mucopolysaccharidose de type I (MPS I).

Aldurazyme (Laronidase) le traitement enzymatique de substitution (TES) dans le cadre de la MPS I est un des principaux atouts de la Business Unit, la quasi-totalité des patients MPS I

connus sont traités, ils bénéficient d'un parfait monopôle depuis la sortie de la thérapie enzymatique le 10 Juin 2003 (date de l'AMM).

En effet ils ne sont même pas concurrents à la greffe, ils se tournent même vers un accompagnement **péri-greffe** avec Aldurazyme® qu'ils tentent de montrer pertinent et efficace sur le devenir des patients au travers d'études déjà réalisées ou en cours.

A cela il ne faut pas oublier la révolution liée au digital, notamment avec les big data et les objets connectés qui vont permettre une personnalisation de la médecine encore plus poussée. (Plus de détails à ce sujet dans la partie VI. Education thérapeutiquement et empowerment : « beyond the pill »)

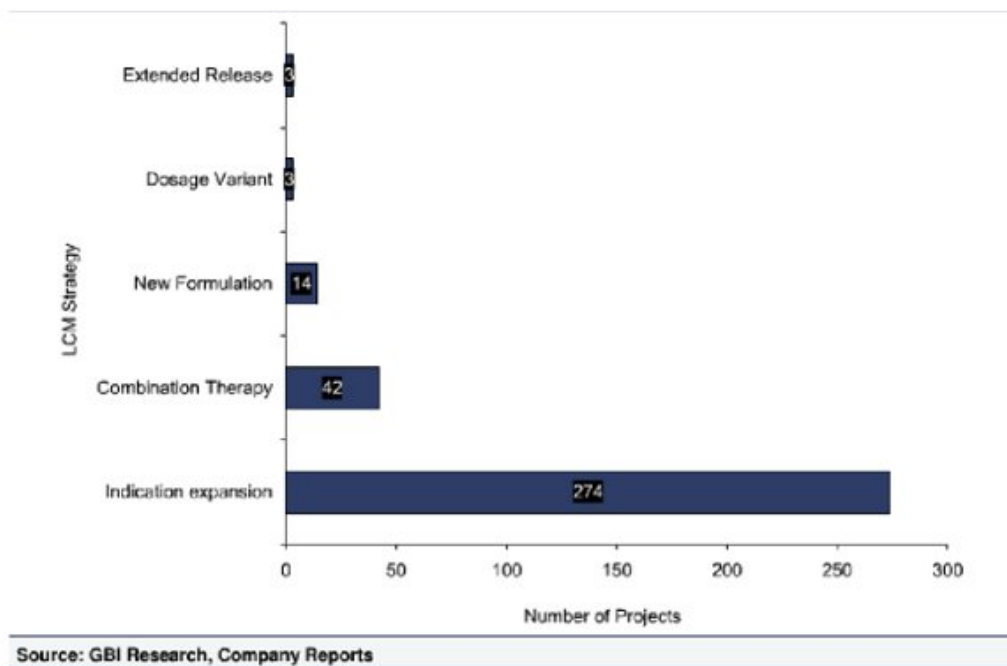
L'accent est mis sur l'innovation mineure :

Plusieurs innovations mineures valent mieux qu'une innovation majeure occasionnelle, étant rentable sur le court terme, plus certaine et moins coûteuse. De plus, les gains cumulatifs en termes d'efficience des innovations mineures permanentes peuvent être plus importants que ceux des innovations majeures occasionnelles.<sup>32</sup>

Les stratégies de valorisation du capital-savoir

Des stratégies juridiques de protection du capital-savoir : (déjà discuté plus haut)

Figure 10 : Différentes stratégies produits

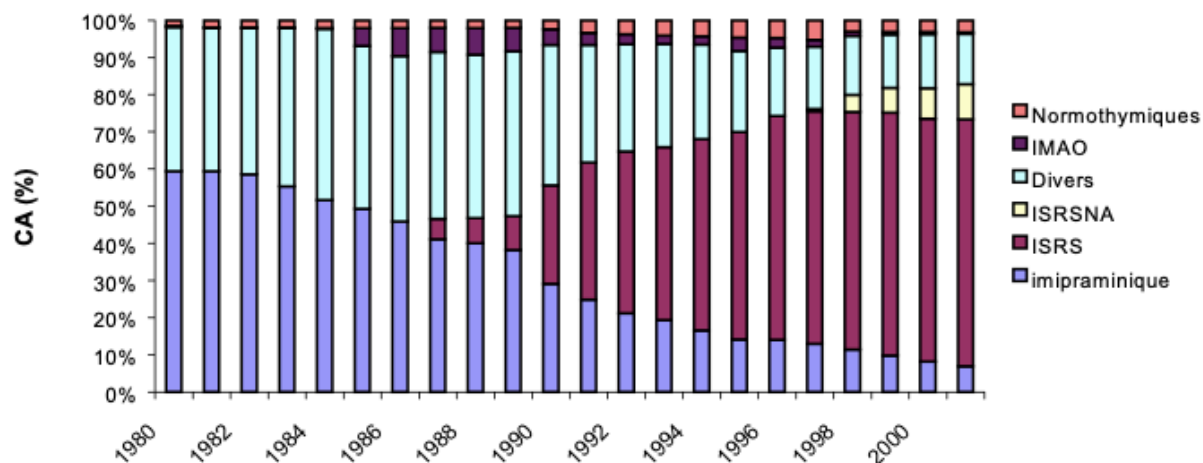


- Protection du capital savoir : période d'exclusivité supplémentaire / certificats complémentaires de protection : ceci aide la prolongation du monopole, l'augmentation du retour sur investissement.

Exemple du Prozac : 80% des ventes du Prozac ont eu lieu après la fin du premier brevet au Royaume-Uni. Le CCP du Prozac a été établi à ce moment. (Bouزيد, 2016)



Figure 11 : Structure des ventes d'antidépresseur entre 1980 et 2001(en euros constants de 2001) (Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, 2004)



Source : DP, GERS ; traitement Drees.

Dans les années 1980, on voit que les imipraminiques dominent le marché de classe thérapeutique des antidépresseurs (AD) (ils représentent 60% des ventes) et est acteur majoritaire de sa croissance annuelle. En 1985 les IMAO (Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase) sélectifs A pointent le bout de leur nez mais surtout en 1987 le premier ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine) est commercialisé, ceci est l'élément déclencheur de la décroissance des imipraminiques qui ne représentent plus que 41% du marché des AD.

Les ISRS ne cessent de gagner du terrain, en 1992 ils détiennent 42% des parts de marché et permettent une croissance sur l'année du segment anti-dépresseurs de plus de 13 points.

En 1996, une rupture nette se renforce entre les anciens ISRS (le Prozac (générique : fluoxétine), le Floxyfral (générique : fluvoxamine)) qui ne permettent plus guère de croissance et les nouveaux ISRS (Deroxat (générique : paroxétine), Séropram (générique : citalopram)) qui font exploser le segment de marché.

En 2001, les ISRSNA (Inhibiteurs Spécifiques que de la recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline) Ixel (générique : milnacipran) et Effexor (générique : venlafaxine) commercialisés quelques années avant commencent à prendre des parts de marché (10%).

Pour conclure, en 20 ans le marché des anti-dépresseurs s'est profondément transformé : les ISRS et les ISRSNA prennent 76% du marché, les imipraminiques plus que 7 petits %.

Pour conclure et comme déjà expliqué plus haut, sur la période 1990 – 2000 le laboratoire Lilly France a fait 80% de ses ventes du Prozac après 1995 date à laquelle le brevet avait expiré. Le Life Cycle Management (LCM) réalisé par le laboratoire via le CCP a été un succès pour repousser les génériqueurs.

- Dépôt de brevets auxiliaires : arsenal de brevets : permet d'ancrer leur position dominante sur le marché. Les titulaires de ces brevets s'en servent davantage pour mettre un frein à l'innovation de leurs concurrents que pour protéger leurs innovations en elles-mêmes.
- Passage en automédication
- Action en justice : suspension pendant 30 mois de vente des génériques du princeps qui lui continue à bénéficier de son exclusivité : cela engendre des coûts importants mais c'est une technique de plus en plus utilisée.<sup>32</sup> (Abecassis & Coutinet, 2015)

#### Des stratégies commerciales de préservation des parts de marché :

- Les contrats de négociations avec les génériqueurs (en vertu desquels ceux-ci s'engagent à reporter leur entrée sur le marché du princeps expiré en contrepartie de redevances payées par les laboratoires de marque) : maintenir des prix élevés et capitaliser sur leur image de marque.

- Le retrait du princeps du marché (Comb, Haug, 2006), les stratégies marketing et les stratégies d'extension vers les marchés génériques. L'intérêt de retirer un princeps du marché est qu'il va engendrer la suspension des autres AMM de nouveaux génériques dans la mesure où le princeps n'est plus commercialisé.

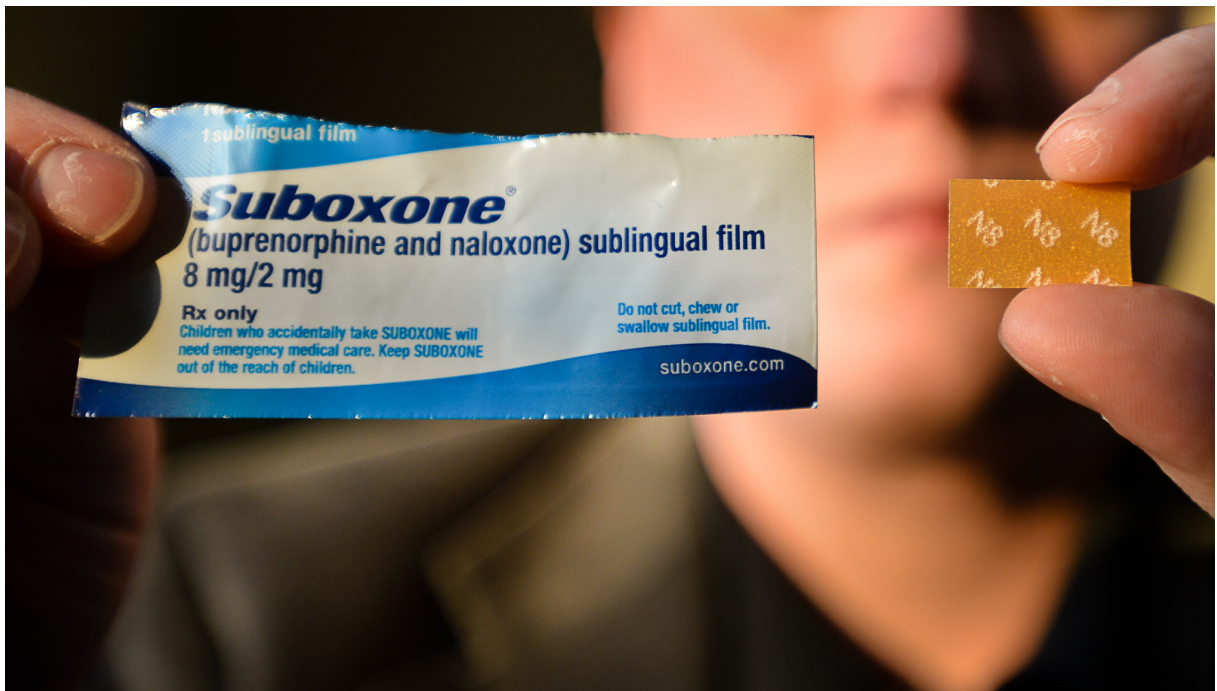
Exemple : Mi-2017, le laboratoire Britannique Reckitt Benckiser (RB) propriétaire du médicament Suboxone (associant la Buprénorphine et la Naloxone, traitement substitutif dans le cas d'addictions aux opioïdes) a demandé un recours pour violation de plusieurs de ses brevets après qu'un génériqueur Indien (Dr Reddy's) ait été autorisé à produire un générique de la Suboxone.

Courant 2011, RB a sorti la Suboxone sous forme de « oral film », ils ont enlevé leurs comprimés du marché, de ce fait les génériqueurs ont dû faire une bioéquivalence contre le premier générique !

Résultats des courses le laboratoire princeps n'a perdu que deux points en une année, en 2017 il détenait toujours 59% des parts de marché Américain. (Paillé, 2017). Cette action en justice a permis au laboratoire princeps d'empêcher le génériqueur pendant un temps de mettre au point la commercialisation de sa molécule générique.

Exemple : R&B a fait une campagne de publicité colossale pour son strip-film qui avait pour objet de remplacer la Suboxone en comprimé. Cette nouvelle formulation a été créée pour réduire les abus et les mésusages, incluant les mésusages involontaires par les enfants. R&B a de ce fait consolidé l'adhésion de ses patients, réduit les contrefaçons, fait baisser les usages illégaux et les utilisations détournées. Le dosage est inchangé comparativement à la forme comprimé, la dissolution elle est plus rapide. De plus, cette formulation permet un transport et une conservation plus sûre. (Food and Drug Administration, 2009) (Clozel, 2016)

## Suboxone® Film (Buprenorphine and Naloxone)



(The New York Times, 2013)



(Connecticut State Department of Consumer Protection, 2020)

## Suboxone® comprimé (Buprenorphine and Naloxone)



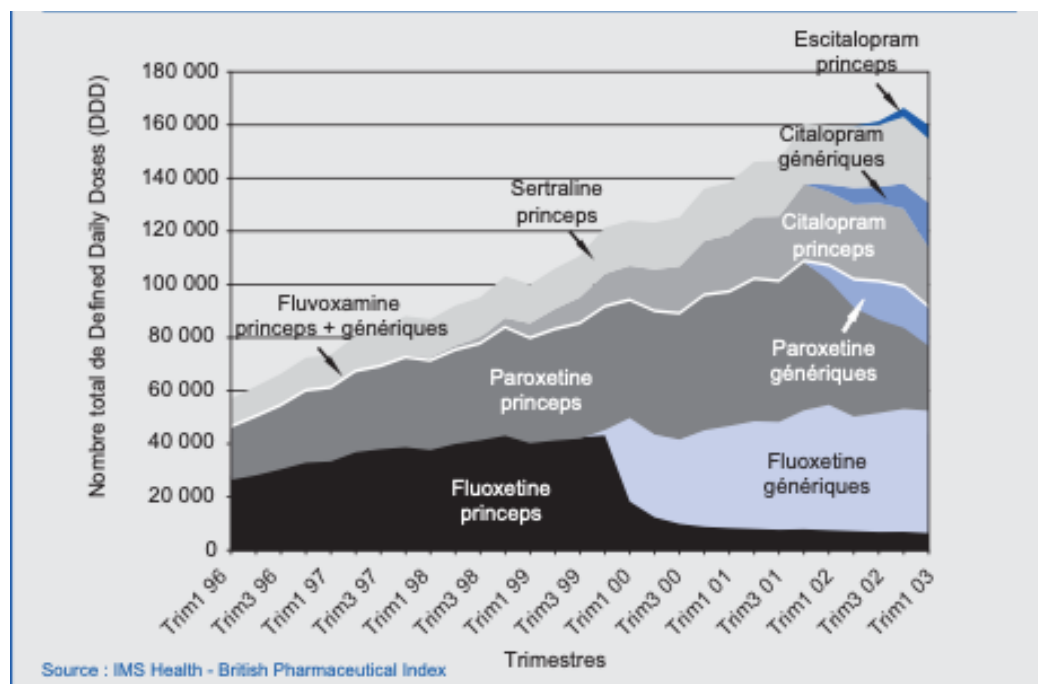
(Connecticut State Department of Consumer Protection, 2020)

- Production de génériques propres ou rachetés ex : Novartis à travers sa filiale Sandoz / ou génériques autorisés.<sup>32</sup>

Et le dernier frein discuté est la réticence des professionnels de santé et des patients.<sup>32</sup> (plus de détails en partie D).

Pour conclure, les Big pharma font face à des contraintes de triples dimensions : un accroissement de la concurrence exercée par les génériques et les pertes notables qui en découlent en termes de chiffres d'affaires, une augmentation des coûts de la R&D nécessitant sa rationalisation, un processus de financiarisation impulsé par des actionnaires davantage exigeants au regard des profits.<sup>32</sup>

Figure 12 : Chute des ventes de princeps à l'arrivée des génériques sur le marché (Grandfils, Paris, & Sermet, 2004)



Cette figure (Grandfils, Paris, & Sermet, 2004) illustre la chute drastique des ventes des molécules princeps lors de la commercialisation de leur générique, avec l'exemple de la classe des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS). Les ventes du Prozac ont chuté d'environ 80% entre 1996 et 2003 à l'arrivée de son générique la fluoxétine en Grande-Bretagne.

Aux Etats-Unis, en une année (2002-2003) ses ventes ont également chuté de 80%. (L'Express, 2003).

Cette chute des ventes peut également être expliquée par l'arrivée des ISRS nouvelle génération (discuté précédemment).

De ce fait, l'accent est porté sur la *valorisation* de leur capital-savoir existant, et en même temps sur les stratégies d'*accumulation* du capital-savoir, sur l'*innovation mineure*, mais à long terme l'*innovation mineure* peut nuire à la compétitivité. (Dussol, 2009)

Il faut alors penser à la stratégie d'accumulation du capital-savoir en vue de l'innovation majeure.

La pharmacie chimique est en phase de déclin, la tendance est à la pharmacie biotechnologique avec des recherches collaboratives inter-laboratoires dans le but d'enrichir le capital, savoir minimiser les coûts et les risques liés à la recherche et d'augmenter la flexibilité vis-à-vis des mutations du marché.<sup>32</sup>

Mais, ces stratégies de recherche collaborative sont-elles efficacement intégrées dans l'organisation des grandes firmes pharmaceutiques ?

Sont-elles réalisées en complémentarité ou en substitution avec les stratégies de renforcement du potentiel de recherche interne ?

Comme dit précédemment on observe une nouvelle géographie de l'industrie pharmaceutique, un nouveau contexte concurrentiel (l'arrivée des génériques, DPI, l'Inde, le Brésil, de nouveaux pays génériqueurs et niches spécifiques, la Chine qui fait preuve d'une attractivité et un potentiel scientifique et technique, la Tunisie qui est en retard mais qui essaye de profiter d'opportunités sur les marchés locaux voire à l'étranger avec l'expiration des brevets des blockbusters).<sup>32</sup> (Yacoub, 2010)

De nos jours, l'arrivée des génériques a poussé les pays dits du nord à se résigner à modifier leur modèle, défini dès lors par des technologies de pointe, un ciblage sur des segments de population de patients et des interrelations fortes avec les organismes de régulation. Les médicaments génériques ne nécessitent plus des coûts de R&D aussi élevés qu'auparavant, les AMM sont plus faciles à obtenir elles demandent donc logiquement moins de temps et moins d'argent. Il en résulte des capacités de production excédentaires pour les bigs pharma qui peuvent être investies ailleurs et de profiter de leur avantage fort qui est « l'effet de marque ».

On observe l'émergence du « pharmerging », comme l'exemple de Novartis ou encore Pfizer, c'est-à-dire la création de filiale génériques indépendantes (ces procédés ont été discuté plus-haut : fusion-acquisition, alliances, et création d'auto-génériques comme le Sildenafil<sup>®</sup> de Pfizer à partir de son princeps, le *blockbuster* Viagra).

En d'autres termes, le modèle des années 80 basé, comme discuté précédemment, sur les « blockbusters » est en train de s'éteindre au profit d'un modèle basé sur les « custom blockbusters » ou « custombusters ». Les deux modèles coexistent mais encore mais pour combien de temps ?

« Custombusters » : de quoi s'agit-il ?

Ce sont des molécules issues, pour la grande majorité, de biotechnologies, que l'on appelle des bio-médicaments. Ils ont pour caractéristique la personnalisation du traitement en choisissant uniquement les patients qui seront réceptifs à l'effet de la molécule.

Les régulateurs, les associations de patients demandent des molécules significativement efficaces en termes de mortalité, de morbidité, d'efficacité du système de soin afin de baisser la consommation. C'est pourquoi le modèle générique seul n'est pas suffisamment satisfaisant.

Il semblerait que des licences adaptatives (par la FDA et l'EMA) permettant de raccourcir le délai d'obtention de l'AMM, et donc d'autoriser une catégorie de patients précise de bénéficier des nouvelles molécules seraient en émergence, ce qui servirait à documenter en situation réelle les caractéristiques des nouveaux médicaments. (Abecassis & Coutinet, 2018)



Figure 13 : Caractéristiques des modèles de production des médicaments

		Modèle « <i>blockbusters</i> »	Modèle « <i>custombusters</i> »	Modèle « <i>génériques</i> »
<b>R&amp;D</b>	<b>Technologie principale</b>	Chimique	Biotechnologique	Chimique
	<b>Organisation de la R&amp;D</b>	Radicale, internalisée	Radicale, coopérative puis internalisée	Incrémentale, internalisée
	<b>Brevets</b>	Brevets multiples, déposés très tôt, sur les entités	Brevets multiples, sur les entités et les procédés	Brevets multiples sur les innovations incrémentales
<b>Production</b>	<b>Type de production</b>	Internalisée	Internalisée/externalisée	Internalisée/externalisée
<b>Régulation</b>	<b>AMM</b>	AMM normales (10 à 12 ans)	AMM normales (10 à 12 ans) et licences adaptatives (autorisations anticipées)	Procédures simplifiées et raccourcies (ANDAs, clauses Bolar) (1 à 5 ans)
	<b>Fixation des prix et des taux de remboursement</b>	Négociations prix volume sur la base d'une évaluation médico-économique <i>a priori</i>	Négociation prix volume sous conditionnalité (évaluation médico-économique <i>a posteriori</i> )	Prix fixé, inférieur à celui du Princeps (pays du Nord) Prix de marché (pays du Sud)
<b>Distribution</b>	<b>Marchés géographiques principaux</b>	Pays du Nord	Pays du Nord	Pays du Nord/Pays du Sud
	<b>Dispensation</b>	Par pathologie quel que soit le patient	Par pathologie et par type de patient	Par pathologie quel que soit le patient
	<b>Coût des traitements</b>	Élevé	Très élevé	Faible

Les modalités de fixation des prix et des taux de remboursement de « l'ancien » modèle continuent de pousser à l'innovation. Ce nouveau modèle se base sur des molécules plus coûteuses puisqu'elles impliquent des procédés biologiques comme la technologie de l'ADN recombinant, de l'expression contrôlée de gènes codant des protéines biologiquement actives dans les cellules ou encore des méthodes à base d'hybridomes pour la production d'anticorps monoclonaux. Pour pallier ces coûts exorbitants les laboratoires augmentent leurs collaborations : alliances, joint-venture entre big pharma et start-up ou entres bigs pharma, exemple de Johnson & Johnson et la biotech Capricor Therapeutics Inc pour un développement de thérapie cellulaire cardiovasculaire.

Le mode de dispensation évolue lui aussi vers une personnalisation du traitement ce qui évite entre autres de nombreux effets indésirables puisque les patients sont sélectionnés en fonction de critères (utilisation de biomarqueurs). L'augmentation des coûts de traitement qui en découle pourrait mener les autorités publiques à conditionner les prescriptions à une autorisation des organismes de remboursement (exemple du Crestor de Astrazeneca qui a engendré 243 millions d'euros de dépense à l'assurance maladie en 2013 ou encore du traitement Solvadi pour l'hépatite B dont le coût par patient en France était de 56 000 euros en 2014).

Ces augmentations financières obligent les industries à les intégrer dans leurs stratégies, les molécules en essai couvriraient 1/3 des cancers et des maladies auto-immunes et 1/5 des maladies rares.

Ainsi s'esquisse ce nouveau modèle « custombuster » associant biotechnologie et personnalisation, même si le modèle « blockbuster » continue de subsister.

Les modèles « blockbusters » et « custombusters » présentent des similitudes comme les réglementations mais se séparent sur les méthodes employées.

Cela répond à un besoin de rentabilité des entreprises, des systèmes de santé et des patients mais creuse un peu plus le déficit des organismes de remboursement.

Ce modèle n'est pas en phase avec la politique des pays dits du sud qui continuent de produire des médicaments génériques.

Ces changements nous font reprendre le chemin des innovations radicales avec les situations de monopole mais peut aussi être mis en danger par ces coûts excessifs. (Abecassis & Coutinet, 2015)

## V. Perception du médicament générique

Il est confirmé qu'une perception de risques envers les médicaments génériques chez certains consommateurs est toujours bien présente. L'influence du capital marque, sur la substitution d'un médicament de marque par un médicament générique est présente. On peut noter que les facteurs déterminants à l'achat d'un médicament générique sont les **perceptions** (en termes de qualité, sécurité, efficacité), l'expérience antérieure, la sévérité de la maladie – condition médicale, les variables sociodémographiques (âge, genre, revenus, niveau d'études), information-conseil-proposition du pharmacien et/ou du médecin, les incitations financières et le risque perçu<sup>36</sup>. (Ferchakhi & Cegarra, 2014)

Quatre hypothèses ont alors été faites<sup>36,37</sup> :

**« H 1 : Plus le risque perçu envers les génériques est élevé plus il influence positivement le risque perçu envers la substitution. »**

L'influence de la marque qui conduirait à un mécanisme de réduction du risque perçu a déjà été étudié par divers auteurs comme Kapferer en 2007 (Kapferer, 2007). Dans le cadre d'une substitution comme présenté dans le sujet de cette thèse, on note que plus le capital de marque du princeps surpasse le capital de marque du générique, plus le risque perçu envers la substitution sera fort.

---

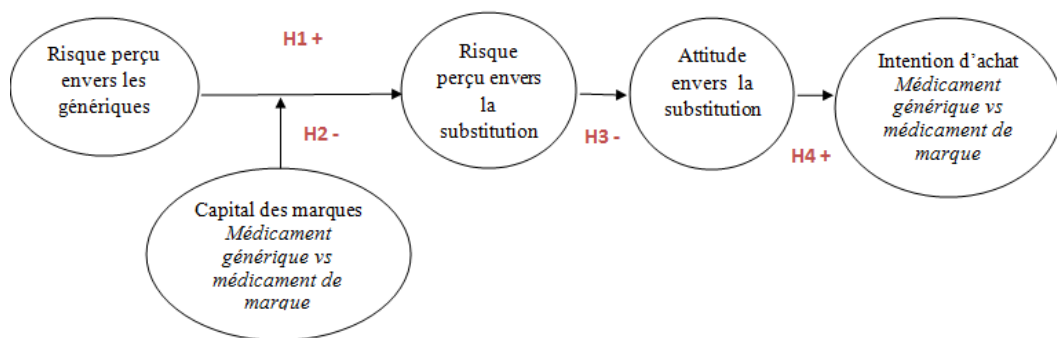
<sup>36</sup> Ferchakhi, W. C.-J. (2014, Janvier 23-24-25). 13th international congress marketing trends. *L'influence du capital marque sur le risque perçu de la substitution d'un médicament de marque par un médicament générique : proposition d'un modèle*. Venise, Italie.

« H 2 : Plus le capital marque du médicament générique versus médicament de marque (princeps) est fort, plus la relation risque perçu envers les génériques – risque perçu envers la substitution est faible. »

« H 3 : Plus le risque perçu envers la substitution est faible plus il influence positivement l'attitude envers la substitution. »

« H 4 : Une attitude positive envers la substitution influence positivement l'intention d'achat du médicament générique (versus médicament de marque). »

Figure 14 : Schéma du risque perçu par les patients envers les génériques (Ferchakhi & Cegarra, 2014)



Il reste encore à valider ces hypothèses mais cette recherche exploratoire peut aider les entreprises pharmaceutiques à développer des stratégies de marques et plus particulièrement d'apprécier le rôle du capital marque pour comprendre et anticiper les réactions des consommateurs lorsqu'il se retrouve dans une situation de substitution.

De manière générale, si ces hypothèses se révèlent exactes, on pourrait dire que pour développer une confiance et une réduction de la perception de risque envers les médicaments génériques et donc une consommation plus confiante, plus ouverte des patients, les laboratoires génériques doivent construire leur image de marque. Les patients doivent avoir confiance en leur production, être sûrs que leurs ambitions premières sont liées à l'amélioration de bien-être ou mieux-être.<sup>37</sup>

Les différents moyens de communication des laboratoires pharmaceutiques sont la communication institutionnelle, la visite médicale, la visite pharma, les congrès, salons et symposiums, la presse, les médias radiodiffusés et télédiffusés, la collaboration avec les associations de malades ; il s'agit maintenant de les utiliser correctement pour promouvoir leur produits (médicaments) qui on le rappelle n'est pas un produit de consommation comme les autres.<sup>37</sup>

Une étude a été menée en Suisse par le biais d'entretiens semi-directifs avec des médecins (7) et des pharmaciens (4) pour mettre en évidence les facteurs influençant le choix entre le princeps ou le générique de la prescription à la prise du médicament. Tous les résultats de cette étude sont communiqués en annexe 4. Nous notons que 6 médecins sur 7 utilisent la mention « ne pas substituer » dans le cas de patients étant traités par des thérapeutiques dites complexes pour éviter toute confusion médicamenteuse. Aucune affaire de plaintes n'a été relevé par les médecins dans le cas de substitution, et ils affirment qu'une minorité seulement est réfractaire à cette substitution. Les patients réfractaires se révèlent être âgés de plus de soixante-cinq ans, ayant une pathologie chronique et étant habitués depuis de nombreuses années à leur médicament. Les médecins remarquent que la personnalité méfiante ou paranoïaque des patients peut induire un refus du médicament générique. Les pharmaciens affirment que pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (immunosuppresseurs, opioïdes,

antiépileptiques...) il convient de faire des contrôles comme une prise de sang pour attester des taux plasmatiques. De plus, il semblerait que les jeunes sont plus enclins à accepter la substitution. La conclusion de cette étude montre que les patients ne sont pas suffisamment informés au sujet des médicaments génériques, et qu'une des solutions serait la mise en place d'une information complète et systématique de la part des médecins auprès de leur patient lors de la prescription, de la part du pharmacien lors de la délivrance lui qui est expert du médicament, mais aussi à chaque niveau des acteurs du système de santé.<sup>37</sup> (Baskaralingam, et al., 2018)

Une seconde étude, réalisée encore une fois en Suisse, porte sur les attitudes des patients vis-à-vis des médicaments génériques illustré par l'exemple de la metformine (antidiabétique oral utilisé dans le traitement du diabète de type II). Trois thématiques semblent pouvoir expliquer le penchant réfractaire des patients :

- Les connaissances et croyances individuelles insuffisantes et parfois fausses, avec également une suspicion envers la qualité des génériques
- La relation avec le prescripteur (un prescripteur peu ou non-convaincu par le médicament générique entraîne un patient inquiet). Cette thématique fait écho à l'hypothèse 1 ci-dessus<sup>37</sup>.
- Les expériences déjà vécues par le patient avec le générique (Allenet & Golay, 2013)<sup>38</sup>.

L'exemple de cette étude portant sur la metformine est obsolète sur le point de vue de la molécule, en effet c'est une vieille molécule qui a perdu en valeur, elle coûte aujourd'hui moins

---

<sup>37</sup> Baskaralingam, A., Bozinov, A., Comodo, T., Fontana, A., Maguerat, D., & Verdan, V. (2018, Juillet 3). *Les médicaments génériques*. Lausanne, Suisse.

<sup>38</sup> Allenet, B., & Golet, A. (2013, Mai). « Quelles sont les attitudes des patients vis-à-vis des médicaments génériques ? Illustration par la metformine ». *Revue Médicale Suisse*, 9, pp. 1005-1009.

cher qu'un excipient. Ce qui est intéressant ici ce sont surtout les réactions-patients mais pas tant la molécule en elle-même.

Dans cette cohorte de patient (six) le doute est le sentiment qui reste du fait peut-être d'une mauvaise connaissance (défaut de communication possible). Le médicament est vu comme un « poison », le prix inférieur est vu comme un signe de mauvaise qualité. Les médias (exemples : Le Figaro, L'express (L'express, 2013) (Le Figaro, 2012)) auraient été, il y a quelques années maintenant, les moteurs de ces contresens notamment en ce qui concerne la bioéquivalence des médicaments génériques avec leur princeps, et en ce qui concerne les délocalisations du fait de la mondialisation (multiplication des sous-traitants, marché noir etc.). Ces mêmes-médias qui se doivent de prendre part à cette promotion du médicament générique pour le bien commun que celui-ci entraîne. Ces informations tendancieuses ne sont pas contredites systématiquement par les professionnels de santé.<sup>40</sup> (Allenet & Golet, 2013)

A l'inverse, certains médicaments génériques sont en train de faire disparaître les médicaments originaux, tout simplement grâce à leurs attributs propres de notoriété, d'image et de prix inférieur.

La relation entre patient médecin est chamboulée, la qualité de la communication, qui semble insuffisante, est la clé. La tendance au scepticisme des professionnels de santé reste trop importante. Les patients atteints de maladie chroniques sont ceux qui peuvent se sentir le plus mal à l'aise dans ce contexte. Parfois, l'entrée du générique dans la vie des malades entraîne une baisse de l'observance et donc in fine des ressentis de perte d'efficacité ou d'effets indésirables.<sup>40</sup> (Allenet & Golet, 2013)

Une troisième étude menée sur la perception du médicament générique par les patients de Midi-Pyrénées pour savoir si les catégories socio- professionnelles ont une influence montre comme les études précédentes que les patients restent suspicieux envers les médicaments génériques.

Il n'y a aucune différence significative mise en évidence au sujet de la perception des médicaments génériques par rapport aux différentes catégories Socio-professionnelles. Ces doutes sont en lien avec le manque d'information, une information de mauvaise qualité ou bien en trop grande quantité. Il est difficile pour les patients d'ignorer les médias, les polémiques et controverses. Il semble nécessaire qu'une campagne officielle fasse chuter les doutes, notamment sur le « moins cher = moins qualitatif ». Il semble aussi important que les patients et l'ensemble des professionnels de santé consultés par celui-ci œuvrent davantage ensemble.<sup>39</sup> (Martinez, 2014)

Une quatrième étude a été faite en 2016 sur la perception du médicament générique par les médecins généralistes de Saône-et-Loire et de Côte d'Or (274 participants). Cette étude conclut qu'une minorité des médecins seulement déclarent avoir une perception négative du médicament générique (20,5%), et que ces derniers ont des habitudes de prescriptions significativement différentes  $p < 0,0001$  ils prescrivent moins en DCI et utilisent d'avantage la mention « ne pas substituer ». De plus, parmi ces prescripteurs ayant une perception négative 78,95% disent que les patients rapportent plus d'effets indésirables après la prise d'un générique. Ces mêmes praticiens doutent de la qualité des études de bioéquivalence (27%), et de la fabrication des médicaments génériques (19%). Encore une fois dans cette étude les doutes envers les médicaments génériques sont un problème de confiance envers eux, ils sont vus comme des médicaments bas de gamme. Il serait intéressant de promouvoir la qualité pharmaceutique du médicament générique en communiquant sur : les études de bioéquivalence, la rigueur, la quantité de contrôles réalisés, le haut niveau d'exigence demandé aux laboratoires<sup>40</sup> (Besson, 2016).

---

<sup>39</sup> Martinez, C. (2014). Thèse de doctorat université Toulouse III Paul Sabatier. *Perception du médicament générique par les patients de Midi-Pyrénées : les catégories socio-professionnelles ont-elles une influence ?*. Toulouse, France.

<sup>40</sup> Besson, M. (2016). Thèse pour le doctorat. *Perception du médicament générique par les médecins généralistes de Saône-et-Loire et de Côte-d'Or*.



Pour conclure, ces quatre dernières études, de manière non-exhaustive semblent s'accorder sur le fait que les patients et les professionnels de santé manquent de communication ce qui joue énormément dans la perception qu'ils peuvent avoir à propos du médicament générique. Les recommandations sont une communication plus ouverte au niveau grand public sur la qualité des études de bioéquivalence des médicaments génériques, la rigueur et les exigences imposées aux laboratoires par le biais par exemple de campagnes mais également une communication plus poussée et spécifique au cas patient dans le binôme professionnel de santé-patient afin que ce dernier ressente que sa santé est le centre d'intérêt premier. (D'autres études non détaillées ici vont également dans ce sens par exemple : Saravaya, 2014<sup>41</sup> ; Iskounen, Coustillas, & Serina, 2016 <sup>42</sup>, disponibles dans la partie bibliographie). L'annexe 2, cependant, est une étude qui semble s'appuyer en conclusion plutôt sur l'effet nocebo.

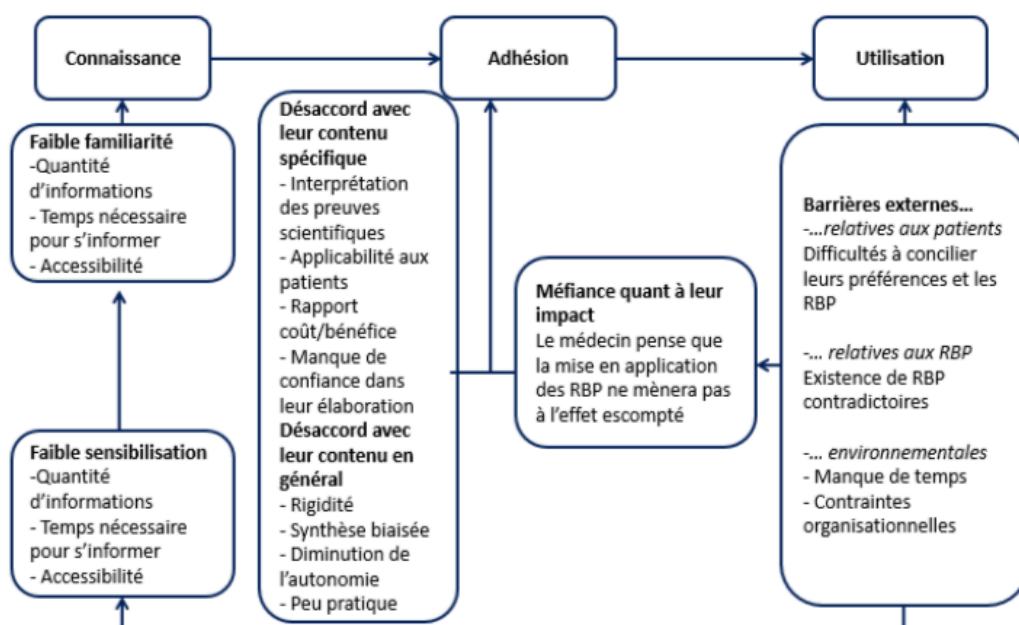
A l'inverse, dans une étude réalisée auprès de patients et de pharmacies du Tarn et de Haute-Garonne le médicament générique semble plutôt bien perçu chez les patients. Le médicament générique semble être une option concluante pour gérer les dépenses de santé. Cependant l'étude s'accorde sur d'autres points aux précédentes, les patients qui ne partagent pas cet avis n'ont souvent pas compris les informations qui leur sont transmises, l'information transmise par les professionnels de santé (ici l'accent est mis sur le pharmacien) est importante car elle amène confiance aux patients et permet d'améliorer l'adhérence thérapeutique. De ce fait, la formation continue des pharmaciens est l'une des recommandations qui ressort de cette étude.<sup>27</sup> (Manzo, 2018)

---

<sup>41</sup> Saravaya, J. (2014). Thèse pour le doctorat. *évaluation de la perception des médicaments génériques chez les patients de plus de 65 ans.*

Pour compléter, (voir schéma ci-dessous) nous pouvons nous rendre compte qu'une faible sensibilisation au médicament générique entraîne une faible familiarité et une mauvaise connaissance. Cette mauvaise connaissance du produit (médicament générique) ne facilite pas voire empêche l'adhésion du patient qui n'utilisera pas ce médicament comme traitement. Les principales barrières sont un désaccord avec leur contenu spécifique ou avec leur contenu en général, une méfiance du médecin, un manque de temps du médecin pour expliquer et divulguer un discours éclairé sur le médicament générique et bien d'autres...

Figure 15 : Schéma sur l'adhésion thérapeutique du patient au traitement



(Paraponaris, 2017)

Ceci mène à discuter de l'éducation thérapeutique du patient, pour aller vers l'adhésion thérapeutique de ce dernier.

## VI. Éducation thérapeutique et empowerment : « Beyond the pill »

« L'éducation thérapeutique du patient qui est un processus continu, intégré dans la démarche de soins et centré sur le patient. Il comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées. Ce processus éducatif vise à aider le patient et son entourage à comprendre la maladie et le traitement, à mieux coopérer avec les soignants et à maintenir ou à améliorer sa qualité de vie. » (Organisation Mondiale de la Santé).

Autonomiser le patient, promulguer des soins centrés sur le patient sont considérés comme des éléments majeurs pour améliorer l'efficacité des soins et donc des résultats et la performance des systèmes de santé (Jakab, 2012)

Depuis 1950, la médecine n'a pas arrêté de se développer et de se perfectionner, autant sur la pratique au domicile du patient qu'en milieu hospitalier. Il y a eu beaucoup d'évolutions que ce soit diagnostiques ou thérapeutiques qui ont permis de diminuer la durée moyenne d'une hospitalisation, ce qui de ce fait a permis d'alléger la charge de travail des professionnels de santé hospitaliers. L'espérance de vie a de ce fait augmenté, ce qui malheureusement mais logiquement entraîne plus de pathologies lourdes et graves et plus de maladies chroniques<sup>43</sup> (Ekinci, 2005). L'hôpital est un exemple de structure un peu complexe du fait du grand nombre de professionnels différents (infirmiers, médecins, administratifs etc.) qui y travaillent. Souvent, les projets menés pour améliorer la qualité de soin ou encore la sécurité des patients se concentrent sur l'organisation. L'organisation est un problème sur lequel d'autres s'ajoutent

---

<sup>43</sup> Affections de longue durée qui, en règle générale, évoluent lentement (OMS).

comme l'information et la communication qui concernent aussi bien le patient que le professionnel de santé<sup>44</sup> (Bassleer, Boulanger, & Menozzi, 2014).

« L'empowerment, autonomisation ou capacitation, est la prise en charge de l'individu, par lui-même, de sa destinée économique, professionnelle, familiale et sociale »<sup>45</sup> (Bassleer, Boulanger, & Menozzi, 2014).

L'empowerment doit être associé à d'autres attentions concentrées sur le patient. Les 9 dimensions du « patient-centred-care » sont les suivantes :

1. Accès au soin,
2. Respect pour les valeurs, préférences et besoins exprimés des patients,
3. coordination et intégration du soin,
4. Information, communication et éducation,
5. Confort physique,
6. Aide émotionnelle et soulagement de la peur et de l'anxiété,
7. Implication de la famille et des amis,
8. Transition et continuité,
9. Courtoisie (Leperre-Desplanques, Banaei-Bouchareb, Erbault, 2012).

L'implication du patient est plus souvent comprise comme la transmission d'informations générales sur les symptômes du patient mais pas comme un dialogue avec échange d'avis et participation du patient au futur de sa prise en charge médicale. De plus cette implication n'est pas perçue de la même manière par le patient et le professionnel de santé. Pour les professionnels de santé la participation du patient est synonyme de motivation et d'implication,

---

<sup>44</sup> Bassleer, B., Boulanger, J.-M., & Menozzi, C. (2014). *L'empowerment des patients : pourquoi et comment*. Liège.

pour les patients ils pensent y trouver une information plus claire, une explication des différentes thérapeutiques et une discussion plus ouverte dans laquelle la communication est plus efficace.

Bien souvent, tous les avantages d'un dialogue ne sont pas évidents pour les deux parties, pourtant il semblerait qu'une meilleure coopération entre professionnels de santé et patients permettrait d'arriver à de meilleurs résultats en termes de santé du patient. Les premiers obstacles à cette communication pourraient être le temps que les médecins peuvent accorder à leurs patients lors d'une consultation, et le manque de personnes qui peuvent s'expliquer largement par la pénurie médicale. Les patients ne veulent pas prendre de décisions, mais souhaitent poser des questions et comprendre les décisions prises. Certains patients sont encore gênés d'émettre leur avis avec leur médecin.

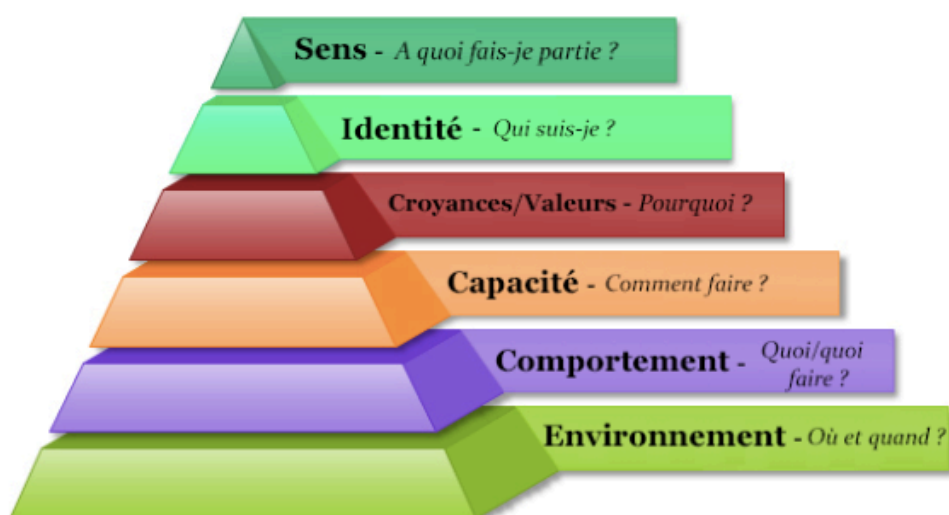
Il y a une différence entre l'empowerment comme un concept qui est souvent expliqué dans la littérature comme un procédé de prise de contrôle accompagné de missions éducatives telles que le renforcement du sentiment d'auto-efficacité en lien avec des attitudes qui ne sont pas toujours autodéterminées, c'est-à-dire qui ne sont pas forcément choisies par le patient concerné, et l'empowerment comme expérience de vie qui suppose l'acceptation d'une perte de contrôle. Le patient n'est pas toujours à même d'expliquer et s'isole.

Des liens plus étroits devraient se créer avec la totalité des établissements et professionnels de santé qu'un patient rencontre au cours de son parcours de soin. Nous manquons d'interlocuteurs et de structures d'accueil, ici, la pénurie médicale vient accentuer la problématique de la situation<sup>45</sup> (Bassleer, Boulanger, & Menozzi, 2014).

Le Dossier Patient Informatisé <sup>45</sup>a été créé dans le but d'accentuer cette coordination mais connaît encore des lacunes.

Dans ce processus, nous pouvons parler du modèle de Robert Dilts qui présente six niveaux différents. Cette pyramide s'applique à l'apprentissage, au changement, à la communication, à la réflexion de solutions à des problèmes (Seidi, 2011).

Figure 16 : La pyramide de Robert Dilts



A chacun des niveaux se posent des questions, en rassemblant les réponses il est possible de se rendre compte d'une faille et de trouver une solution. Cette démarche est réalisable mais sera complète qu'avec l'ensemble des acteurs du parcours de soin du patient. Au plus une personne se connaît et connaît son interlocuteur au plus se mettre à la place de l'autre sera à sa portée.

---

<sup>45</sup> Le dossier du patient favorise la coordination des soins. Outil de partage des informations, il est un élément clé de la qualité et de la continuité des soins dans le cadre d'une prise en charge pluri professionnelle et pluridisciplinaire. Le dossier du patient répond à une réglementation précise et revêt une valeur juridique particulièrement importante en cas de contentieux. (Haute Autorité de Santé, 2014)

Il n'y a pas de secret, la disponibilité (temps et ressources), les locaux d'accueil et de formation, l'organisation du secrétariat sont les clés<sup>45</sup> (Bassleer, Boulanger, & Menozzi, 2014).

Lors d'un parcours patient, il y a en premier la phase de diagnostic, en deuxième la maladie est connue, dès lors la thérapeutique est présentée au patient comme une obligation<sup>46</sup>. (Barrier, 2009)

Une majeure partie des patients atteints de maladie chronique ne suivent pas correctement leur traitement, autrement dit ne sont pas observants.

L'observance des médicaments par les patients surtout ceux atteints de pathologie chronique (long terme) représente un réel enjeu de santé publique. 60% des personnes atteintes de maladies chroniques (de 28 à 45 ans) ne suivent pas ou mal les consignes prodiguées par les professionnels de santé, et 50% des patients en général seraient concernés par une mauvaise observance. (Les échos, 2017)

#### L'observance :

L'observance est le degré de similitudes entre l'attitude du patient et les conseils/recommandations du professionnel de santé. Cela va de la non-observance totale à la bonne observance en passant par divers stades d'observance partielle.

L'observance englobe les traitements (le bon médicament, à la bonne posologie, au bon moment de la journée) mais aussi les actes (ordonnance renouvelée au bon moment, arrêt du traitement au bon moment).

Une observance dite bonne est dépendante de nombreux facteurs sociaux, relationnels mais aussi comportementaux et émotionnels. Le patient suivra son traitement plus ou moins

---

<sup>46</sup> Barrier, P. (2009, Juin). texte issu de la communication donnée dans le cadre de la deuxième journée d'étude en éducation thérapeutique. *Education thérapeutique et auto-normativité*. Nantes, France.

correctement en fonction de la qualité et la quantité d'informations qu'il a sur sa pathologie, de sa compréhension des prises de traitement mais aussi et surtout du soutien dont il bénéficie au quotidien (l'implication des proches est un facteur majeur).

Comme expliqué précédemment, l'observance est basée sur l'information. Le langage du professionnel de santé doit être intelligible (vulgarisé) tant sur les détails de la maladie que sur les risques, les effets indésirables et les bénéfices du traitement médicamenteux ou non-médicamenteux.

Pour cela les industriels produisent des dispositifs spéciaux visant à optimiser le suivi du traitement comme les piluliers électroniques, les bouchons compteurs ou encore les dispositifs de rappel. Ils s'associent avec des pionniers du numérique pour implémenter des solutions innovantes. Ses aides numériques qui secondent les professionnels de santé dans l'éducation thérapeutique se démocratisent et ont été évaluées comme efficaces.

Beyond the pill (Farah, 2019) (Djoudad, 2019) (Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique (CRIP), 2018) (Echos, 2017)

- Pourquoi ?

Les écueils du nouveau modèle (vu plus haut) qui est en train de s'installer ainsi que ceux de notre population vieillissante et de notre mode de vie comme l'augmentation des coûts des nouvelles thérapeutiques, la pression financière constante sur les anciennes molécules, les nombreux brevets tombés dans le domaine du public, l'allongement des traitements (traitements dits chroniques), le secteur ambulatoire devenant une priorité pour les autorités de santé, amènent une nécessité de suivi patient sur le long terme.



- De quoi s'agit-il ?

L'émergence sociale du web a pris véritablement place entre 1993 et 1995 et le secteur de l'industrie pharmaceutique n'y échappe pas.<sup>Z</sup> (Aigrain, Chemla, & Son, 2014). En effet, les nanotechnologies, les biotechnologies, les technologies de l'Information et les sciences cognitives (NBIC) (exemples : Apple, Google, IBM...) ainsi qu'une multitude de start-ups s'immiscent aujourd'hui dans le quotidien des patients en participant à la mise au point de solutions multi-technologiques (un médicament, un dispositif médical, et un logiciel). Le médicament fait partie de l'arsenal de prise en charge du patient mais c'est le patient lui-même qui est au centre de cette stratégie, elle permet d'intégrer les différents acteurs de son parcours santé.

Les différentes solutions numériques permettent de récolter des données sur le malade. Elles prennent la forme d'initiatives limitées dans le temps (exemples : hackathons, challenges...), des tests à un instant T pour certaines communautés d'utilisateurs (exemple : Living Lab), la création de structures plus durables (exemples : filiales indépendantes spécialisées dans l'innovation, coentreprises, cellules d'innovation en interne...) ou même d'acquisitions.

- Avantages ?

C'est l'occasion pour les industries du médicament de redorer leur image, entaillée par plusieurs scandales sanitaires, auprès des patients.

L'accès exacerbé à des informations pour toutes les parties permettant une prise en charge multidimensionnelle du patient peut pallier à ce manque souligné tout au long de notre travail, redynamiser les relations entre les différents protagonistes et ainsi apporter une certaine sérénité.

Les récoltes de données constantes vont renforcer à la fois la sécurité et l'expertise de notre système de santé.

- Exemples

En effet, les solutions dites « beyond the pill » s'organisent en quatre catégories :

- Les services pour les professionnels de santé (exemples : sites et portails d'informations sur une pathologie)
- Les solutions mises à disposition du patient afin de l'aider à gérer au mieux leur traitement et leur pathologie (voir l'exemple de la start-up Wefight plus bas)
- Les outils permettant de créer du lien entre professionnels de santé et patient (exemple : le suivi à distance d'un traitement grâce à un dispositif médical)
- Les démarches prioritaires de santé publique et/ou de parcours de soins (exemple : financement de campagnes de prévention, l'application « StopCovid » en pour parler actuellement peut illustrer ce point)

Il y a la solution Diabeo de Sanofi, la création de labs d'innovation collaborative par les laboratoires Léo et Servier, l'achat de la plateforme MySugr par Roche pour le diabète...

A ce sujet une jeune start-up innovante **Wefight** créé en 2017 par des hommes et des femmes d'horizons variés (médecins, ingénieurs, pharmaciens & développeurs). Ils travaillent en associations avec des patients et des référents médicaux de chaque maladie pour identifier et répondre au plus près aux besoins des patients. Wefight a conçu un compagnon virtuel nommé **Vik** qui répond aux diverses questions que peut se poser le patient et les proches du patient sur son médicament (effets indésirables par exemple), sa pathologie ; il peut également lui rappeler de prendre son traitement, ses rendez-vous médicaux (<https://www.wefight.co>).

Le discours médical est bien trop souvent standardisé. Il faut prendre en compte le temps que le patient doit prendre pour accepter le diagnostic (différent d'un patient à l'autre), ensuite le patient va découvrir et manager par lui-même ce qu'il appellera sa norme de santé pour son épanouissement dans le contexte de sa pathologie. A ce moment-là le patient construira un

véritable projet de vie qui aura de l'influence dans les décisions à prendre. La gestion du temps par le prescripteur est une réelle problématique de la relation médecin-patient chronique<sup>45</sup>.

(Bassleer, Boulanger, & Menozzi, 2014)

Ensuite il y a une phase qui a des conséquences, c'est celle de la communication entre le patient et les différents professionnels de santé qu'ils rencontrent. Il convient d'identifier et de valider des options de traitement avec lui et d'adapter ces options en fonction de ses habitudes et de son projet de vie. A la suite de cette étape, on pourra penser à l'autonomiser le patient (Dumez, 2012).

Le contrôle du traitement revient au patient, plus le patient sera autonome plus il repoussera les inconvénients de sa maladie. En routine, le patient fera face à des situations d'autocontrôle, de self-management jusqu'à arriver au statut de patient expert. En situation d'urgence, les décisions seront prises légitimement du fait de son savoir par le médecin.

Le « patient expert » est un véritable allié des équipes soignantes, et peut devenir un patient aidant pour les patients venant d'être diagnostiqués et étant « débutants » dans la gestion de leur pathologie. Cette mission peut aller jusqu'au statut de patient expert professionnel, il devra mettre de côté son expérience personnelle et étudier la connaissance de la maladie, la psychologie et la communication (Grimaldi, 2012).

Le « Mentor » ou le « Care Partner » ce sont les différents intervenants dans le parcours de soin du patient, et peuvent aboutir à des résultats encourageants. Exemple : dans les pathologies respiratoires chroniques, un patient qui est suivi par une équipe « Mentor » d'infirmières permet d'améliorer la qualité de vie et de réduire la mortalité ainsi que les hospitalisations consécutives (Wood-Baker, 2012).

Cependant, il convient d'agir sur l'environnement du malade, de le soutenir afin d'atteindre ces objectifs. Par exemple, toujours dans le cas des pathologies respiratoires ici l'insuffisance cardiaque, le fait que le malade n'ait pas de soutien social (partenaire : concubin(e), mari/femme) augmente le risque d'une nouvelle hospitalisation de 1,8 à 2,6 par rapport au patient vivant avec un partenaire (Howie-Esquivel, 2012).

Impliquer le patient en tant que prestataire, posséder des ressources nécessaires en termes de prestation de soins sont des éléments clés. L'implication de la famille est aussi un élément bénéfique, elle permet de lier le malade aux différentes personnes de santé intervenantes. Ces programmes éducationnels faisant intervenir la famille a déjà fait ses preuves : diminution des symptômes, des visites aux urgences et de la consommation des soins (Flores. G, 2009). Aux États-Unis certains hôpitaux ont développé des programmes qui les incluent d'emblée avec journée dédiées à elles pour mieux cibler leurs besoins, et ainsi les faire devenir des partenaires de soins sur le long terme.

L'application Gluci-chek du laboratoire Accu-chek ou encore Verydiab permettent au patient de voir l'évolution de sa glycémie, de la partager avec certains professionnels de santé, d'associer ces mesures avec les apports glucidiques, les doses d'insuline ou encore un évènement comme la pratique d'un sport. L'application Freestyle libre link du laboratoire Abbott a en plus une fonctionnalité vocale.

Novichek du laboratoire Roche ou encore Glucozor qui est une collaboration entre Dinno Santé une filiale d'air liquide et l'association Aide aux Jeunes Diabétiques (AJD) ont elle une visée éducation thérapeutique pour apprendre aux plus jeunes à maîtriser leur maladie et leur observance. (Le moniteur des pharmacies, 2020)

Cette stratégie « beyond the pill » soulève de nouveaux enjeux :

- L'intégration et la place des solutions numériques dans l'offre pharmaceutique. Est-ce que ces solutions pourraient à terme se substituer aux thérapeutiques médicamenteuses actuelles ?
- Les laboratoires pharmaceutiques et leur capacité d'open-innovation. Les industries du médicament doivent être vigilantes, afin que ces NBIC restent partenaires et non concurrents, adapter l'offre de ces professionnels du numérique à la solution pharmaceutique qu'ils proposent.
- Démontrer que ces nouvelles solutions font augmenter l'efficacité des prises en charge et la qualité de vie de nos patients.
- Le changement des organisation internes des industries, nous pouvons observer des équipes en charge de promouvoir ces solutions, de nouveaux métiers consacrés à la relation patient, l'établissement d'unités consacrées à l'innovation numérique et digitale.

La réussite de cette stratégie repose sur leur évaluation, leur remboursement, la confiance patient mais aussi la confiance de tous les acteurs l'entourant, et comme déjà discuté plus haut la place que prendra dans le futur ces NBIC par rapport à nos laboratoires pharmaceutiques.

D'ailleurs, cette stratégie peut également être mise en place dans le but final de repousser les laboratoires génériqueurs en fidélisant le patient grâce à l'outil numérique.

Il convient d'être précautionneux, en regard de la déontologie et de l'éthique, quant aux choix de ces partenaires et de s'assurer que le patient y consent (exemples : histoires de famille, différents points de vue). En dehors de ça, l'empowerment patient semble être une démarche naturelle qui apporte un bénéfice notable au couple malade-médecin<sup>45</sup>. (Bassleer, Boulanger, & Menozzi, 2014)

## **Partie 2 : Méthodologie de recherche**

### **I. L'outil d'enquête**

Il a été choisi d'utiliser les entretiens semi-directifs dans le but de recueillir des données qualitatives. En effet, c'est ce qui semble le plus intéressant lors de ces recherches afin d'obtenir la perception de la personne, ses ressentis et ses sentiments. De plus, les entretiens sont guidés ce qui permet de poser des questions de relance ou d'expliquer les questions si elles n'ont pas été comprises. Ce type d'entretien permet donc un échange fluide et plus naturel.

Afin de répondre au mieux à la problématique de recherche et dans la logique de ce cheminement, plusieurs types de populations a été ciblés.

### **II. Populations ciblées**

Nous nous sommes tournés vers deux catégories de patients : ceux ayant été traités par un médicament princeps puis par son générique, et ceux ayant été traités par le Lévothyrox ancienne formule et nouvelle formule. Ceci pour analyser s'il existe une différence entre un médicament princeps qui a simplement changé de formulation mais qui a conservé le nom de spécialité et qui provient toujours du même laboratoire (Lévothyrox, laboratoire Merck) et un médicament générique qui a aussi changé de formulation mais qui lui change de nom. Nous voulions savoir s'il y avait un possible impact sur l'adhésion du patient à son traitement en termes psychologiques, et permettre de donner un avis plus objectif sur le médicament générique de manière globale.

Nous avons également choisi d'interroger des professionnels de santé du secteur public et privé (travaillant à l'hôpital, en officine, en cabinet libéral) parce qu'il est important qu'ils expriment leur expertise, et il nous paraissait intéressant de mettre en miroir les perceptions des patients face aux faits relatés par les professionnels de santé. Il nous semble que c'est notre rôle de futurs pharmaciens dans une approche marketing.

## II.1 Première cible

- Homme ou femme souffrant d'un trouble thyroïdien (hyper/hypothyroïdie)
- Ayant été traité par Lévothyrox® ancienne formule et nouvelle formule
- Patients ayant un suivi scrupuleux de leur pathologie (dates, prescriptions, analyses biologiques etc.)
- Pas de critère d'âge (tranches d'âge variées dans la mesure du possible)
- 8 entretiens

## II.2 Deuxième cible

- Homme ou femme
- Ayant été traité par une molécule princeps sur une certaine durée puis par la molécule générique
- Patients ayant un suivi scrupuleux de leur pathologie (dates, prescriptions, analyses biologiques etc.)
- Pas de critère d'âge (tranches d'âge variées dans la mesure du possible)
- 4 entretiens

### II.3 Troisième cible

- Homme ou femme
- Professionnels de santé (médecin spécialiste, médecin généraliste, pharmacien)
- 6 entretiens (dont deux professionnels de santé étant aussi patient)

L'objectif est d'avoir un avis scientifique sur ce sujet, afin de rester neutre dans l'écriture de cette thèse.



### III. Déroulement des entretiens

L'objectif pendant ces entretiens, est d'arriver à refléter l'état psychologique, biologique (ou autres paramètres suivant le traitement), et la confiance du patient envers le système de santé public et privé (laboratoire) lors de la mise sur le marché d'un médicament générique ou d'un médicament princeps dont la formulation a été modifiée.

Nous voulons savoir s'il y a une baisse d'efficacité du médicament :

- Du fait de la perte de confiance envers le commerçant scientifique (laboratoire) (effet nocebo)
- Du fait des constatations des patients sur leur état général, les possibles effets indésirables lors de l'introduction du générique ou de la nouvelle formule du médicament (Lévothyrox)
- Prouvée par des résultats biologiques/physiques (scientifiques) (exemple : contrôle de la TSH en endocrinologie, fibroscopie pour les inhibiteurs de la pompe à protons)

La quasi-totalité des entretiens se sont déroulés par téléphone dans un souci d'adaptation aux emplois du temps des personnes interrogées et pour ne pas avoir à se déplacer dans différentes villes, le but étant aussi de comparer les avis de personnes provenant de villes différentes et de confronter les avis des professionnels de santé travaillant en officine ou cabinet libéral de petites villes à ceux travaillant dans des hôpitaux ou cabinet de plus grandes villes.

Les entretiens ont tous été enregistrés, sauf lorsque la personne n'était pas d'accord, et nous avons retranscrit mot pour mot ces entretiens (voir en annexes).

Lors de ces entretiens nous expliquions en quelques minutes le sujet de notre thèse, nous leur faisons part de notre gratitude de nous aider à mener à bien nos recherches, et leur disions bien

que l'essentiel tout au long de l'entretien était qu'ils expriment leur façon de voir les choses leur avis, leurs ressentis et que nous n'attendons rien d'autres que leur expérience personnelle, qu'il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse.

Tous les entretiens se trouvent en annexes. Pour les professionnels de santé l'entretien se déroulait en trois étapes :

- ◇ Une introduction pour recueillir leur avis ainsi que leur confiance envers le médicament générique et dans quel cas ils refusaient une substitution
- ◇ Une deuxième étape « en pratique » pour savoir comment ils agissaient avec les patients réfractaires (que dites-vous aux patients réfractaires à la substitution ? et à quoi est dû ce pendant réfractaire d'après vous ?) ;
- ◇ Une dernière étape « recommandations » qui consistait à leur demander s'ils pensaient qu'un système adapté aux spécificités patient devrait être créé (Cette question a souvent été mal comprise et nous avons dû la reformuler, la réexpliquer. Nous entendons par là que par la force des choses le système de santé est standardisé et les patients doivent s'y adapter, est-ce que dans des cas particuliers pouvons-nous pas à l'inverse adapter ce système en fonction du patient.) Ensuite, la dernière question de cette troisième partie était de leur demander comment faire pour faire évoluer les mentalités.

Pour les patients l'entretien se déroulait en trois étapes :

- ◇ Une première étape consistait à obtenir des informations sur leur pathologie/raison de traitement en six questions différentes (exemples : Quelle est la nature de votre pathologie ? depuis combien de temps suivez-vous ce traitement ?).
- ◇ La deuxième thématique portait sur la confiance du patient envers son médicament princeps ou le Lévothyrox ancienne formule avec cinq questions différentes (exemples : Comment viviez-vous votre traitement psychologiquement ? Avez-vous eu des effets indésirables ?).

- ◇ La troisième thématique portait sur la confiance du patient envers le médicament générique ou la nouvelle formule du Lévothyrox (exemples : que pensez-vous du médicament générique de manière générale ? Avez-vous constaté des changements au niveau biologique/clinique/radiologique ?).
- ◇ Et enfin une partie conclusion dédiée à réaliser un bilan et à mettre en miroir l'expérience princeps et l'expérience générique (ou l'expérience Lévothyrox ancienne formule et l'expérience Lévothyrox nouvelle formule) et à tirer une conclusion.

Les entretiens n'ont pas eu de temps limité, nous nous adaptions à la pathologie de la personne, de son expérience, de la quantité de choses que le patient avait à nous raconter. Certains sont allés relativement vite, particulièrement lorsqu'il n'y avait aucun problème à signaler, d'autres ont été beaucoup plus longs, cela dépendait. Nous avons parfois supprimé des questions lorsque celle-ci avaient déjà été répondues auparavant, ou lorsque cela ne correspondait pas au contexte du malade.

Nous nous sommes sentis relativement à l'aise lors de ces entretiens, nous maîtrisons plutôt bien notre sujet grâce aux recherches effectuées en amont et grâce à notre parcours académique en faculté de pharmacie et à cette année de double diplôme à l'EDHEC Business School en Marketing et Management.

Il a été très intéressant de parler de vive voix avec des personnes concernées par ce changement (médicament princeps vs médicament générique ou médicament ancienne formule vs nouvelle formule), d'écouter leur expérience, qu'elle ait été bonne ou moins bonne. Nous pensons sincèrement que ceci a représenté le cœur de notre travail et qu'il a permis de nous éclairer et de confronter les données que nous avons pu étudier dans la partie Revue de la littérature.

#### IV. Recommandations managériales

Recommandations en pratique pour le médicament générique ou la reformulation d'un médicament princeps :

L'analyse de situations pathologiques diverses peut nous laisser imaginer que l'utilisation de critères d'évaluation dits subjectifs varie en fonction de la pathologie qui est étudiée. Dans la réalité, une sorte de continuum existe comprenant :

- Des situations dans lesquelles des critères objectifs d'évaluation existent
- Des situations pour lesquelles l'utilisation de critères à la fois objectifs et subjectifs pose différents problèmes en fonction des pathologies<sup>49</sup>
- Et finalement, des situations pour lesquelles il n'existe que des critères subjectifs.

#### **Critères d'évaluation de l'efficacité du médicament :**

- Les laboratoires génériques devraient permettre au patient, suivant leur pathologie, de constater que leurs analyses biologiques demeurent équivalentes avec le médicament princeps et avec le médicament générique.<sup>49</sup>

Exemple : Évaluation systématique de l'efficacité du médicament générique basé sur les critères principaux reconnus de la pathologie du patient après la mise en place du médicament générique.

Ces propos sont à nuancer, soulignons qu'il n'est pas rare pour ces médicaments que l'étude de bioéquivalence montre des résultats sensiblement différents pour deux cohortes de patients/volontaires sains ayant pris tous deux le médicament princeps, c'est pour cela que l'on demande parfois beaucoup plus de patients.<sup>49</sup>

- Critères objectifs d'évaluation uniquement : exemples les vaccins<sup>49</sup>
- Critères objectifs et subjectifs coexistent :
  - Par exemple en rhumatologie dans l'arthrose, lors d'une réunion de l'OMERACT (Outcomes Measures in Rheumatology Clinical Trials), il a été défini que le premier critère d'évaluation de l'efficacité d'un médicament est la douleur (critère subjectif), ensuite l'impotence fonctionnelle (indice algofonctionnel), l'appréciation globale par le patient (critère subjectif) et pour finir les critères radiologiques (critère objectif).<sup>49</sup>

Il convient d'être prudent et de ne pas tomber dans la psychose des 25% de patients qui pensent sans preuve que les médicaments génériques sont forcément dans n'importe quelle situation de qualité et d'efficacité inférieure au médicament princeps. Toutefois nous nous devons de par notre métier d'écouter les patients qui se trouveraient peut-être réellement en situation d'échec thérapeutique dû à la substitution de leur médicament princeps habituel par un médicament générique.<sup>49</sup>

- Il convient de lier critères objectifs et subjectifs dans le cadre d'une évaluation d'efficacité d'un médicament, par exemple dans le cas de la Broncho-Pneumopathie Obstructive Chronique (BPCO) le Volume Expiratoire Maximum à la première Seconde de l'expiration (VEMS) fait partie des critères principaux devant être évalués d'après l'European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) pourtant le VEMS est peu sensible à l'effet pharmacologique des médicaments, il est que très peu lié aux symptômes comme la dyspnée (très caractéristique de la BPCO), la qualité de vie ou encore la tolérance à l'effort.<sup>49</sup>

Il paraît donc normal de considérer un deuxième critère principal.<sup>49</sup>

Pourquoi, pour l'évaluation de traitements à visée purement symptomatique, l'utilisation de critères subjectifs ne serait-elle pas suffisante ?

- En oncologie : le traitement ne sert pas uniquement à guérir mais aussi à prolonger la vie du patient avec le minimum d'inconvénients, il paraît donc logique ici de considérer des critères subjectifs comme la qualité de vie (réduction des symptômes).<sup>49</sup>

La réponse symptomatique et la réponse objective ne sont pas forcément toujours corrélées.<sup>49</sup>

- Que des critères subjectifs

Globalement, dans les maladies du système nerveux central : les maladies psychiatriques (schizophrénie, dépression, anxiété) ou neuropsychiatriques (Alzheimer, Parkinson) les critères subjectifs sont privilégiés aux critères objectifs.<sup>49</sup>

Certains enseignements généraux peuvent toutefois être tirés de l'analyse de ces différentes situations :

- Les critères subjectifs sont plus fréquemment utilisés dans l'évaluation des pathologies chroniques.
- Les critères subjectifs sont plus souvent utilisés en situation curative et moins souvent dans l'évaluation des traitements à visée préventive.
- Quand un critère objectif existe, le critère subjectif n'est pas considéré isolément, même si le critère objectif apparaît cliniquement moins pertinent que le critère subjectif. Ceci pose le problème de la hiérarchisation des critères entre eux en fonction de l'objectif thérapeutique, ainsi que le problème de la corrélation entre les critères.

- L' utilisation d'un critère subjectif pose le problème de la spécificité de la mesure par rapport à la pathologie. Le critère objectif est « maladie-spécifique », le critère subjectif prend en compte le « patient malade ».<sup>49</sup>

L' utilisation des critères subjectifs d'évaluation nécessite d'être intégrée dans les « guidelines » de développement. En fonction de l'évolution des thérapeutiques, les critères d'évaluation exigés devraient pouvoir être modifiés ».<sup>47</sup> (Courcier-Duplantier, Falissard, & Fender, 2003)

Nous allons maintenant procéder au recueil des résultats de ces entretiens.

---

<sup>47</sup> Courcier-Duplantier, S., Falissard, B., & Fender, P. e. (2003). *Critères subjectifs d'évaluation d'efficacité des médicaments*.

## Partie 3 : Résultats

Dans cette partie, nous avons résumé l'ensemble de nos entretiens patients et professionnels de santé en respectant le plan utilisé lors des interviews.

- ◇ En premier le titre de notre partie et sous-partie
- ◇ La distinction entre patients sous princeps/générique ou Lévothyrox ancienne/nouvelle formule pour la partie entretiens patients
- ◇ Suivie de notre conclusion ainsi que les propos tirés des interviews qui nous ont permis de conclure
- ◇ Des tableaux récapitulatifs de l'ensemble de nos conclusions

### I. Entretiens patients

Nous avons interrogé **8** personnes ayant été **traitées par le Lévothyrox ancienne et nouvelle formule**, 7 personnes sur 8 sont des femmes. Ces patients ont entre 51 et 68 ans, il y a deux retraités anciens cadres, trois cadres (une chimiste, un professionnel de santé, une psychologue cognitive chef de service), et trois mères au foyer (dont une ancienne graphiste).

Nous avons interrogé **4** personnes ayant été **traitées par un médicament princeps puis son générique**, il y a deux femmes et deux hommes. Ces patients ont entre 22 et 28 ans, trois sont en fin d'étude (niveau bac +5 minimum, dont un professionnel de santé) et le quatrième est commercial.

Nous avons donc deux cohortes de 8 et 4 patients soit un total de **12 patients**.

Pour rappel, en effet nous nous sommes entretenus avec des patients traités par Levothyrox ancienne puis nouvelle formule et avec des patients traités par un princeps puis son générique.



Ici se confondent deux problématiques, cela a pour but de mettre en parallèle la confiance des patients dans le contexte où le nom du médicament, la boîte et parfois même le dosage (exemple : le princeps Coversyl et le générique Périndopril) changent et lorsque au contraire rien de visuel ne change seule la formulation diffère (pour les excipients notamment, comme c'est souvent le cas avec les génériques, et ici avec le Lévothyrox). Nous avons distingué les deux situations mais parfois, par mesure de simplicité, nous avons confondu le Lévothyrox nouvelle formule avec la situation de la substitution au générique sur le plan de la perception/confiance des patients.

Nous nous sommes également permis de citer et de prendre en compte des assertions concernant les proches des patients ou des professionnels de santé interrogés lorsque ceux-ci nous en faisaient part. Il est bien évident que ce sont des assertions qui ont moins de poids que les propos directement reliés à l'expérience et au vécu propres des patients interviewés.

Nous allons faire ressortir les points essentiels de notre analyse.

## I.1 La pathologie/raison du traitement

Nous remarquons dans les deux cohortes de patients interrogés, ayant une pathologie thyroïdienne ou non, qu'ils ont en mémoire peu ou prou tout l'historique de leur dossier médical en détails : la date des différents événements de leur parcours patient, le nom des différents médecins et établissements qu'ils ont consultés, le nom de leur médicament, leur dosage, ... Ceci fait référence à la notion d'**empowerment** déjà discutée dans la partie revue de littérature<sup>45</sup> (Bassleer, Boulanger, & Menozzi, 2014).

- « Dans les années 2000, on m'a découvert des nodules au niveau de la thyroïde [...]avant 2011, ma TSH était élevée et justement on m'avait donné du Lévothyrox ancienne formule[...]25 mg[...]Là on découvre que ma TSH est élevée, elle était à plus de 4 je crois[...]On a commencé à me faire des examens plus approfondis : une cytoponction écho-guidée à Grenoble qui n'a pas donné de résultats[...] A l'époque j'avais 60 ans, je suis allée voir un chirurgien à la Timone à Marseille, le Professeur X[...]En Mars 2012, on m'a donc enlevé la thyroïde puis ils l'ont analysée. J'ai continué à prendre le Lévothyrox ancienne formule à des doses beaucoup plus importantes parce que je n'avais plus de thyroïde (100 et 125 mg) [...] En 2017, un jour je me présente à la pharmacie et on me donne une boîte de couleur différente. » (Entretien n°1, femme, 68 ans)
- « Février 1990 l'ablation, j'ai été traité avec le Lévothyrox directement. » (Entretien n°12, femme, 55 ans)
- « Au moment où je suis tombée enceinte en 2007 mon médecin traitant m'a fait faire une prise de sang et a détecté une hypothyroïdie, ma mère avait déjà une hypothyroïdie. » (Entretien n°15, femme, 53 ans)

## I.2 La confiance du patient en son traitement (Lévothyrox ancienne formule ou médicament princeps)

### **Le Lévothyrox, ancienne formule :**

Sur **8** patients interrogés étant traités par le Lévothyrox, **7** déclarent que le médicament leur convenait parfaitement.

- « J'allais très très bien, même mieux qu'avec ma thyroïde qui ne fonctionnait pas bien. En Mars 2012, on m'a donc enlevé la thyroïde puis ils l'ont analysée. J'ai continué à prendre le Lévothyrox ancienne formule à des doses beaucoup plus importantes parce que je n'avais plus de thyroïde (100 et 125 mg). » (Entretien n°1, femme, 68 ans)
- « Comme un médicament qu'il faut prendre chaque jour le matin (50 microgrammes au début), un peu comme la pilule. Psychologiquement et physiquement aucun problème. » (Entretien n°16, femme, 60 ans)

### **Médicament princeps :**

Sur **4** patients prenant un médicament princeps **3** déclarent que le traitement leur convient :

- « Très bien, je n'avais plus de douleur avec le médicament princeps. » (Entretien n°11, homme, 28 ans)
- « Je suis toujours traité avec des princeps, ça se passe très bien. » (Entretien n°8, homme, 25 ans, maladie de Crohn, professionnel de santé)
- « Très bien : aucun effet indésirable. » (Entretien n°14, femme, 25 ans)

Nous observons que dans chacune des deux cohortes (Lévothyrox/médicament générique) 1 personne a rencontré des problèmes dès l'instauration du traitement :

- « Contraception avec Diane 35 puis avec Minidril (Diane 35 a été prescrite comme contraception en premier lieu et pour gérer l'acné également. À la suite de nombreux effets secondaires, changement pour Minidril). » (Entretien n°14, femme, 22 ans)
- « J'ai tout de suite perdu beaucoup de cheveux, bon là sans vous mentir avec le Thyrofix que je prends actuellement j'en perds également. Par suite de l'opération j'ai eu une hypocalcémie, est-ce que ça a causé également la perte des cheveux également je ne sais pas. Avant j'avais une « tignasse » maintenant je sens mon crâne donc ça me fait bizarre. J'ai aussi eu des palpitations cardiaques, c'est surtout ça qui me stressait. Au début on a mis ça sur le dos du calcium, puis finalement le calcium est remonté et ça a continué. Les palpitations c'était le plus inquiétant et j'avais également des démangeaisons sur le tout corps, après je me suis dit j'ai certainement besoin d'un temps d'adaptation. Et c'est par rapport aux palpitations que nous avons changé le traitement (Lévothyrox ancienne formule). [...] Maintenant tout va bien, nettement mieux, sauf la chute des cheveux qui continue. » (Entretien n°2, femme, 51 ans)

### I.3 La confiance du patient en son traitement (Lévothyrox nouvelle formule ou médicament générique)

#### **Le Lévothyrox, nouvelle formule :**

« 31.000 signalements d'effets secondaires ont été faits entre mars 2017, date du changement de formule, et avril 2018 (soit 1,43% des patients). »<sup>48</sup> (Roy, 2019)

Sur 8 patients interrogés étant traités par Lévothyrox 5 déclarent avoir rencontré des problèmes avec le médicament.

**5** patients sur **8** déclarent avoir eu des effets indésirables avec le Lévothyrox nouvelle formule, et ne sont plus traités avec à l'heure actuelle.

Nous observons que les patients citent des problèmes cliniques qui peuvent être subjectifs, mais ils se justifient et insistent sur le fait que cela ne vient pas de leur imagination, ou d'un présumé psychologique, ils semblent d'ailleurs souvent avoir cherché une autre explication avant de songer au médicament lui-même.

Nous constatons qu'ils citent aussi des problèmes objectifs (biologiques par exemple).

- « Premier cachet je commence à avoir un mal à l'estomac abominable, et mal au ventre. Je n'ai pas attendu 15 jours pour avoir mal [...] on aurait dit qu'on me perçait l'estomac, et un moment après j'avais mal au ventre. » (Entretien n°1, femme, 68 ans)

---

<sup>48</sup> Roy, S. (2019, Avril 5). Lévothyrox : l'étude de bioéquivalence mise en cause. *Lefigaro.fr santé*.

- « Physiquement, je me suis levée j'avais les chevilles qui se sont bloquées, j'ai failli tomber [...] j'étais fatiguée mais je venais de perdre mon père donc je me suis dit que c'était normal. J'avais des crampes, les chevilles bloquées, quand je restais assise trop longtemps j'avais le dos bloqué un peu comme si j'avais un lumbago. Comme je suis pas du genre à courir chez le médecin, je me suis pas inquiétée, puis après j'ai eu des pertes de mémoire, beaucoup de gaz, la perte des cheveux, ces effets que je n'avais pas avant avec l'ancienne formule. Au niveau sanguin ma TSH était à 0,03, donc on s'est dit en vieillissant peut-être, on a donc réduit le dosage mais la TSH restait trop basse. » (Entretien n°12, femme, 55 ans)
- « J'avais de la diarrhée matin midi soir et la nuit, je commençais à perdre des cheveux par touffes et j'avais des nausées. Au début je me suis dit ce n'est pas grave, je suis pas très bien ça va passer. » (Entretien n°16, femme, 60 ans)
- « Ça allait bien au début, ma TSH était bonne, mais après j'ai eu des effets indésirables incroyables : un peu comme une dépression, une très grande fatigue, je pleurais pour rien, je n'étais vraiment pas bien. J'ai dû me faire arrêter de travailler. Je suis d'un naturel très optimiste et là j'étais en dessous de tout, j'étais tout le temps fatiguée, tout le temps au bord des larmes. » (Entretien n°15, femme, 53 ans)

Par exemple (entretien n°15) la personne est diabétique depuis un certain temps elle est habituée à prendre ses traitements, elle prenait le Lévothyrox depuis 2007 et a changé de formule un peu après le changement officiel et a pu constater que cela ne lui convenait pas elle parle de fatigue, de dépression qui sont subjectifs et varient d'une personne à l'autre. Cependant, lorsqu'elle a diminué les doses elle a remarqué une amélioration nette en « 4-5 jours », pouvons-nous légitimement penser que le médicament était la cause sans avoir de preuve scientifique biologique par exemple ?

Les valeurs biologiques usuelles pour le dosage de la TSH sont comprises entre 0,4 et 4 mUI/L.

Le constat du mal-être d'une personne avec une valeur comprise dans les valeurs normales nous fait poser la question de la fiabilité/pertinence de ces valeurs normales ?

Contrairement à l'entretien n°1, le patient entretien n°5 se sentait bien alors qu'il était en dehors des valeurs normales pour la TSH.

Ici l'individualité du patient est bien mise en exergue.

### **Le médicament générique :**

Sur les 4 personnes interrogées, 3 rapportent des effets indésirables ou une mauvaise gestion de la douleur qui les ont conduites à changer de traitement (reprendre le traitement princeps ou changer de molécule). A ces 4 personnes interrogées se rajoutent deux patientes, incluses dans cette étude parce qu'elles ont été traitées par Lévothyrox ancienne et nouvelle formule, qui nous racontent l'expérience de leurs proches (mari et enfants (8 ans)) avec les génériques (dans le cadre d'arthrite juvénile, d'acide urique et douleur dorsale).

- « Je n'avais pas les mêmes effets au niveau de la douleur, le médicament générique m'enlevait pas la douleur je n'avais pas les mêmes sensations même si on me disait que c'était la même chose [...] Au niveau gastrique il fallait que je prenne des pansements sinon j'avais mal au ventre alors qu'avec le bi-profenid je n'en avais pas besoin, et aussi la douleur était plus importante avec le générique. » (Entretien n°11, homme, 28 ans)
- « Effets indésirables : augmentation de la durée des menstruations + douleurs non présentes avant. » (Entretien n°13, femme, 25 ans)

- « Par exemple j'ai des enfants qui prennent de l'Apranax® (laboratoire Roche SMR/ASMR\*1) pour des rhumatismes, l'arthrite juvénile. Le générique n'agissait pas pareil du tout [...] Oui on a essayé les deux (molécule princeps et générique), j'ai les deux dans les placards [...] On voit que les douleurs ne cessent pas avec le générique, pourtant eux ils n'en savent rien de ce que je leur donne. Ce n'est pas une histoire, pour eux il n'y a pas de différence dans le sens où ils ne voient pas ce que je leur donne. »  
(Entretien n°2, femme, 51 ans)

L'exemple des enfants est un parfait témoin en aveugle, leur réaction physique aux médicaments ne semble pas pouvoir être biaisée par l'apparence visuelle de la boîte, la couleur du cachet, ou une réticence/méfiance envers le médicament générique.

#### « *Qu'est-ce que le SMR\* ?* »

*Le service médical rendu (SMR) est un critère qui prend en compte plusieurs aspects : d'une part la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué ; d'autre part des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée*

- *Efficacité et effets indésirables ;*
- *Place dans la stratégie thérapeutique (notamment au regard des autres thérapies disponibles) et existence d'alternatives thérapeutiques ;*
- *Intérêt pour la santé publique.*

*En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :*

- *SMR (Service médical rendu) majeur ou important ;*
- *SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant le remboursement ;*
- *SMR insuffisant (SMRI ou Service médical rendu insuffisant) pour justifier une prise en charge par la collectivité.*



*Le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps et son évaluation se modifier, notamment lorsque des données nouvelles sur lesquelles son appréciation se fonde sont produites, ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent.*

*SMRI Service médical rendu insuffisant.*

### ***Qu'est-ce que l'ASMR\* ?***

*L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament.*

*En fonction de l'appréciation, plusieurs niveaux d'ASMR ont été définis :*

- *ASMR I, majeure,*
- *ASMR II, importante,*
- *ASMR III, modérée,*
- *ASMR IV, mineure,*
- *ASMR V, inexistante, signifie « absence de progrès thérapeutique ».*

*Le niveau d'ASMR intervient dans la fixation du prix d'un médicament remboursable. »*

*(Haute Autorité de Santé (HAS), 2013)*

- « Ils ne sont pas équivalents (médicaments princeps et médicaments génériques) [...] mon mari de temps en temps il avait des problèmes de dos et il prenait du Voltarène et ça marchait très bien, il a pris le générique et il en prenait beaucoup plus et la douleur n'était pas calmée. Pareil avec l'acide urique, le générique ne fonctionnait pas et il n'était pas réticent du tout aux génériques. Le généraliste lui marque maintenant non-substituable, avec le princeps au niveau des analyses tout bien, avec le générique le taux d'acide urique était plus élevé en dehors des normes. » (Entretien n°12, femme, 55 ans, patiente dans le cadre du Lévothyrox et chimiste dans un laboratoire pharmaceutique)

Il faut bien évidemment nuancer les propos, en prenant en compte la manière dont la personne nous raconte les faits, si elle nous raconte les faits exacts ou si elle prend des raccourcis, mais également la vérité sur son historique médicamenteux par exemple (Y'a-t-il un autre médicament qui peut être la cause du dérèglement à cette période ou une alimentation particulière ? mais également l'effet nocebo (annexe 9). De plus, la douleur, les sensations, sont des paramètres subjectifs propres à chaque patient, difficiles à mesurer objectivement.

On note que les patients ne sont pas forcément attentifs au packaging du médicament. Une patiente sur 12 a remarqué une différence au niveau de la boîte (visuel) et au niveau des excipients. Lors de ce constat de discordance, une méfiance s'installe, l'adhésion au traitement semble rompue, elle ne souhaite pas utiliser le médicament (Figure 15) (Paraponaris, 2017).

- « On me donne une boîte de couleur différente de ce que j'avais l'habitude de voir [...] J'ai alors continué à prendre l'ancienne formule, comme je ne sais pas ce que c'est que ce truc [...] Les excipients avaient changé également, et non pas que la couleur de la boîte. » (Entretien n°1)

Des informations détaillées sur les excipients, leur définition, leur fonction dans le médicament sont très certainement manquantes aux vues de ces propos.

Deux autres patientes nous parlent de la boîte lors de l'entretien mais ne semblent pas se formaliser :

- « J'avais vu le changement de boîte mais je n'ai pas vraiment fait attention. Ce n'était pas la première fois que la boîte changeait donc je ne me suis pas formalisée. » (Entretien n°12, femme, 55 ans)
- « [...] de manière générale je ne regarde pas les boîtes. » (Entretien n°8, femme, 59 ans)

3 personnes sur les 8 ayant rencontré des problèmes lors du changement sont traitées par un médicament non-remboursé. Elles préfèrent ne pas être remboursées et se sentir bien.

- « Fin Juin, début Juillet ils avaient déjà sorti depuis quelques mois le Tcaps qui n'a pas d'excipients quasiment. L'endocrinologue m'a dit qu'on allait essayer plutôt ce médicament car il n'y a quasiment pas d'excipients. L'ennui c'est qu'il n'est pas remboursé par la sécurité sociale, pour le moment j'ai les moyens de me le payer on verra par la suite. » (Entretien n°1, femme, 68 ans)
- « Je vais essayer le Tcaps. Je m'en fiche qu'il soit remboursé ou pas, l'essentiel c'est que je me sente bien. » (Entretien n°12, femme, 55 ans)
- « Je suis passée au Tcaps et ma TSH est à 2.050 mUI/L. Je m'en fous que ça ne soit pas remboursé, je suis trop bien maintenant. » (Entretien n°15, femme, 53 ans)

Un manque d'informations crucial du patient est constaté mais aussi, peut-être, une mauvaise harmonisation entre le médecin et le pharmacien. C'est une véritable problématique sachant que l'information est la base de l'adhésion future du patient (Paraponaris, 2017) (Figure 15).

- « Si le médecin me prescrit telle chose moi je demande d'avoir ce que le médecin m'a prescrit [...] c'est pas que je veux dire que le pharmacien est un idiot mais si je vais voir le médecin c'est que j'ai confiance dans ce médecin. » (Entretien n°1, femme, 68 ans)

Pour rappel : le médecin a obligation de prescrire en Dénomination Commune Internationale (DCI) depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2015 et le pharmacien a le droit de substituer dans le cas où la substitution ne met pas en danger la vie du patient. Alors, comment remédier à ce manque d'informations et de communication ?

3 patients sur les 8 patients ayant déclarés un dérèglement (absence d'effet, effets indésirables...) avec le médicament générique ou la nouvelle formule du Lévothyrox soulignent un probable problème de dosage :

- « [...] le taux de TSH a été modifié avec le générique donc avec mon médecin nous avons supposé un surdosage du médicament générique comparé au médicament princeps. » (Entretien n°5, homme, patient et professionnel de santé, 60 ans)
- « J'ai pris le Sectral (acébutolol, médicament princeps) puis les génériques des laboratoires Biogaran, Sandoz, Mylan sans problème. Cependant, celui du laboratoire Arrow : comme si j'étais sous-dosé j'avais le cœur qui battait beaucoup plus vite, des palpitations cardiaques du coup je prenais un demi-comprimé en plus donc ça prouve bien qu'il y avait un problème de dose. » (Entretien n°8, homme, patient et professionnel de santé, 25 ans)
- « Après plusieurs prises de sang, j'ai dû augmenter le dosage (avec la nouvelle formule) à 100 microgrammes parce que la TSH était trop élevée. » (Entretien n°16, femme, 60 ans)

11 patients sur les 12 présents au total dans les deux cohortes déclarent se sentir globalement « d'égal à égal » avec leurs professionnels de santé.

Cependant, nous souhaitons souligner que dans l'entretien n°8 la personne trouve son équipe médicale absente et non-concernée, pourtant cette personne est touchée par une pathologie lourde à un très jeune âge (la maladie de Crohn), et que dans les entretiens n°11 et n°14 les patients ont fait face à un professionnel de santé qui n'était pas à l'écoute :

- « Ils sont un peu absents, ils ont une attitude un peu je m'en foutiste. » (Entretien n°8, homme, 25 ans, maladie de Crohn, professionnel de santé)

- « Principalement d'égal à égal sauf avec un médecin où je me suis senti inférieur parce qu'il me disait que ma douleur était psychologique. » (Entretien n°11, homme, 28 ans)
- « En général, j'ai un bon rapport avec les professionnels de santé qui m'entourent : compréhensifs, à l'écoute, etc. Cependant, mon expérience avec la gynécologue n'a pas été agréable. Même si je suis plutôt à l'aise lors des examens, celle-ci ne prend pas en considération mes attentes et problèmes. Ce qui explique pourquoi je suis toujours sous pilule alors que j'ai fait la demande de renseignements sur d'autres moyens de contraception. Étant jeune, elle considère que je revendique des choses qui n'ont pas lieu d'être : « Les jeunes d'aujourd'hui sont toutes contre les batailles que nos grands-mères ont menées » (en parlant de la pilule). Dès le premier rendez-vous, je n'ai pas été mise en confiance avec des paroles plutôt brusques voir humiliante. Je suis toutefois ce qu'elle me prescrit faisant confiance au fait qu'elle soit professionnelle de santé [...] Oui totalement (perdu confiance en le professionnel de santé) et je cherche à changer. Mais cela n'est pas dû à la prescription en elle-même mais plus par rapport à l'expérience générale et la non-écoute. » (Entretien n°14, femme, 22 ans)

On constate qu'il y a des personnes qui ont eu des mauvaises expériences avec le Lévothyrox ou le médicament générique et qui vont avoir un avis négatif sur le médicament générique de manière générale, mais certains patients ont connu une mauvaise expérience et restent convaincus par le médicament générique. Il n'y a pas de schéma systématique, une mauvaise expérience n'entraîne pas forcément une perte de confiance : 6 personnes ayant eu une expérience négative ne sont pourtant pas contre le générique.

	Avis positif générique	Avis négatif générique
Expérience positive	3 patients	0 patients
Expérience négative	6 patients	3 patients

- « J'avais de la diarrhée matin midi soir et nuit, je commençais à perdre des cheveux par touffes et j'avais des nausées. Au début je me suis dit ce n'est pas grave, je suis pas très bien ça va passer [...] Après coup j'ai consulté, d'autres personnes avaient signalé des problèmes, et donc j'ai essayé Euthyrox, et depuis je n'ai plus d'effets indésirables (chutes de cheveux, fatigue, diarrhée, déprime) [...] J'achète mon médicament en Allemagne par le biais d'une amie, je suis Allemande mais je vis en France, il faut envoyer un tas de papiers pour se faire rembourser c'est un peu compliqué mais bon. [...] Je suis totalement pour (les médicaments génériques), en Allemagne ça a existé avant comme l'écologie, le tri etc, je suis totalement pour. » (Entretien n°16, femme, 60 ans)

Cette patiente ne prend plus son traitement en France, mais en Allemagne, c'est la seule personne de notre cohorte (12 patients) à ne plus consommer un traitement français.

- « Je n'avais pas les mêmes effets au niveau de la douleur, le médicament générique m'enlevait pas la douleur je n'avais pas les mêmes sensations même si on me disait que c'était la même chose [...] Au niveau gastrique il fallait que je prenne des pansements sinon j'avais mal au ventre alors qu'avec le bi-profenid je n'en avais pas besoin, et aussi la douleur était plus importante avec le générique [...] Non je n'ai pas du tout perdu confiance. » (Entretien n°11, homme, 28 ans)

Méfiance envers les laboratoires	7 patients/12
Non-méfiance envers les laboratoires	5 patients/12
Pour les génériques	9 patients/12
Contre les génériques	3 patients/12
Bonne expérience globale	5 patients/12
Mauvaise expérience	7 patients/12
Manque d'information	10 patients/12
Non-manque d'information	2 patients/12

D'après ce tableau, nous pouvons en déduire un schéma général : les patients sont plutôt méfiants envers les laboratoires, ils s'interrogent. Ils sont globalement pour le médicament générique (9 patients sur 12), ils ont plus souvent eu une mauvaise expérience globalement même si les chiffres sont proches (7 patients sur 12) et ils semblent à la majorité manquer d'informations (10 patients sur 12).

## II. Entretiens professionnels de santé

Nous avons interrogé **6** professionnels de santé, 4 femmes et 2 hommes, les deux hommes ont aussi participé aux entretiens patients (un dans le cas du traitement avec le Lévothyrox ancienne puis nouvelle formule, un dans le cas d'un traitement sous princeps puis générique dans le cadre de la maladie de Crohn). Ces professionnels de santé ont entre 25 ans minimum et 60 ans au maximum.

### II.1 Leur avis/confiance envers les médicaments génériques

Pour les génériques	1 professionnel de santé
Avis réservé, dubitatif	5 professionnels de santé
Contre les génériques	0 professionnel de santé

5 professionnels de santé sur 6 ont un avis réservé sur les génériques.

- « Globalement, y'a les bons et les mauvais génériques [...] D'une manière générale je suis favorable, avec les pilules par exemple aucun souci, mais c'est sûr qu'au cas par cas c'est toujours différent d'un patient à l'autre [...] J'ai confiance à partir du moment où la molécule active est la même, sauf Lévothyrox... Après c'est le problème des excipients, ce qui est le cas pour le Lévothyrox par exemple [...] » (Entretien n°12, femme, médecin endocrinologue et gynécologue)
- « [...] je n'ai pas de réticence systématique vis-à-vis du générique, mais dans la mesure où celui-ci n'est pas copie conforme du princeps, il faut rester vigilant je pense selon les classes thérapeutiques et le contexte du patient. Ceci étant le rapport de l'Académie



de Médecine de février 2012 (Académie Nationale de Médecine, 2012) pointe l'accord d'AMM « après une simple étude de bioéquivalence sur un groupe restreint, de 12 à 36 volontaires sains, en essai croisé (« cross-over »), comparant la biodisponibilité du principe actif du produit princeps à celle du générique après une prise unique.

Ce même rapport met en avant également l'observation en pratique clinique d'une moindre efficacité et un délai d'action plus long de certains antibiotiques (« *La bioéquivalence entre produit référent et générique ne signifie pas qu'il y a automatiquement une équivalence thérapeutique, en particulier lors de la substitution d'un générique par un autre. En pratique clinique, il a été observé pour les antibiotiques, avec certains génériques, une moindre efficacité et un délai d'action plus long. Cette donnée d'observation se trouve confirmée pour les formes injectables, par un certain nombre de travaux expérimentaux récents.* »).

Pour autant, d'après ce que je sais, l'AFSSAPS a jugé dans les contrôles opérés la différence de taux de conformité aux dépens des génériques comme non significative [...] Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, pour les patients allergiques, pour la pédiatrie, pour les femmes enceintes, les personnes âgées on pourrait les extraire du remboursement en cas de refus de substitution. » (Entretien n°9, femme, médecin généraliste à exercice particulier)

Nous avons consciencieusement vérifié cette source, en effet les propos rapportés par ce médecin sont mot pour mot écrit dans ce rapport de l'académie nationale de médecine de 2012. Nous tenons tout de même à nuancer ces propos compte-tenu de l'année de ce rapport, des progrès notables sont observés sur les génériques de nos jours, avec par exemple des génériques qui sont plus efficaces que leurs homologues princeps, comme discuté précédemment. (Académie Nationale de Médecine, 2012)

- « Le médicament générique, soumis à la même législation que le princeps, sans être forcément une copie conforme, n'a d'intérêt que par son moindre coût pour les organismes de remboursement. Cet objectif d'économie dans les dépenses de santé

aurait tout aussi bien pu être atteint en imposant aux laboratoires une révision du prix de vente de leur médicament à l'échéance du brevet, évitant une multiplication à l'infini des spécialités existantes, venant complexifier la gestion de stock des pharmaciens, perturbant les patients dans leur traitement » (Entretien n°8, femme, Docteur en pharmacie, pharmacienne à exercice officinal, retraitée depuis quelques années.)

Nous viendrons répondre à ses propos en rappelant le principe du monopôle dont les laboratoires bénéficient lors de la commercialisation du médicament grâce au brevet qu'ils détiennent, lorsque le brevet est échu un autre principe se met en place celui de la libre concurrence. Quant au prix, le laboratoire princeps peut décider de s'aligner au prix du générique ainsi il n'y a plus d'impact en termes économiques pour la Sécurité Sociale, le tiers-payant est applicable. (Paitraud, 2020)

2 médecins nous racontent avoir déjà décelé un manque d'efficacité :

- « Mon mari est gastro, dans les IPP y'a de gros problèmes, avec la fibro pour constater c'est pas juste « j'ai l'impression que ». » (Entretien n°10, femme, médecin endocrinologue et gynécologue)

Cependant, en l'absence d'entretien avec ce gastro-entérologue, nous nous devons de rester prudent sur ce genre de constatations rapportées par personnes interposées.

- « [...] J'ai en tête toutefois le cas de quelques personnes ayant remarqué une efficacité moindre avec un médicament anti-vertigineux générique versus la spécialité référente. » (Entretien n°9, femme, 55 ans, médecin généraliste à exercice particulier au CHU Timone à Marseille)

Comment mettre tout le monde d'accord ?

## II.2 Leurs explications et leur attitude face à la substitution et face aux contestations de patients réfractaires

### II.2.a Explications

Au travers des explications potentielles des professionnels de santé, on dénote une mauvaise information du patient qui percevrait le médicament générique comme un « sous-médicament ». Ils semblent tous orientés vers le bien-être patient et à l'écoute de leurs différents maux, et certains croient aux effets néfastes sur certains patients de certains excipients même si ceci n'est pas avérés par une analyse scientifique. Les explications qui reviennent souvent sont le prix plus faible des génériques, la peur du changement, le manque ou la mauvaise communication entre patients et professionnels de santé du fait de l'avis prononcé, généralement négatif des médecins envers le médicament générique.

- « Les français sont très accrochés à leurs habitudes, et ont peur de la nouveauté et d'autant plus une nouveauté qui coûte moins chère. La santé est un sujet très important et une source de dépenses très importantes en France, il ne s'agit pas de se soigner à moindre coût. » (Entretien n°4, femme, 26 ans, infirmière au CHU de Grenoble service médecine interne à orientation gériatrique)
- « Les français pensent que le générique est un médicament de seconde catégorie pour toutes les raisons énoncées plus haut : moins cher donc de moins bonne qualité, présentant des différences visuelles ou gustatives (boîte, forme, couleur, goût), des différences dans sa pharmacodynamie et sa pharmacologie. Le patient est souvent réfractaire au changement, craignant un impact négatif sur sa santé. Par ailleurs les différents scandales de ces dernières décennies qui ont touché l'industrie pharmaceutique et les organismes de santé ont provoqué une perte de confiance de la

part des patients : lorsqu'un traitement leur convient, ils ne voient aucune raison d'en changer ! Ont-ils torts ?! « Entretien n°7, femme, 60 ans, pharmacienne en officine à Gap)

A ce passage, nous pouvons rajouter et re-souligner que d'après nos entretiens, les professionnels aussi semblent réfractaires au générique.

- « Le penchant réfractaire des français est dû une mauvaise information, à surmédiation, on écoute beaucoup ce qu'il se passe à la télé. » (Entretien n°8, homme, 25 ans, interne en pharmacie des hôpitaux de Marseille)
- « Le fait que ce soient des médicaments « plus chers c'est mieux, c'est plus fiable, c'est plus contrôlé... ». (Entretien n°10, femme, 60 ans, médecin endocrinologue et gynécologue à Gap)
- « [...] je dirais qu'il faut arriver à mener la réflexion scientifique en se départissant de deux écueils qui en appellent au fait psychosocial : ne pas laisser prévaloir la seule considération économique de la question, mais ne pas céder non plus à la tentation d'une théorie du complot : on nous engage, patients et médecins à utiliser les médicaments génériques, car cela coûte moins cher à la collectivité, mais on nous cache, à dessein, des effets indésirables et une efficacité moindre [...] en ajoutant que « l'affaire du LEVOTHYROX » n'a pas clarifié les choses ! » (Entretien n°9, femme, 55 ans, médecin généraliste à exercice particulier CHU la Timone Marseille)

En regard des propos recueillis, nous pouvons émettre l'hypothèse que le dénigrement du générique et la croyance en une supposée théorie du complot des patients est influencée par les paroles de certains professionnels de santé.

## *II.2.b Attitudes*

Les professionnels de santé semblent essayer d'instaurer une relation de confiance grâce à des explications et une discussion d'égal à égal. Ils se reposent à la fois sur les données de la science en rassurant leurs patients sur la qualité, la sécurité et l'efficacité que le médicament générique doit respecter, mais ils se reposent aussi sur les données psychosociales du patient. Cependant comme dit précédemment certains professionnels de santé restent camper sur leur position et remettent en doute sans cesse le médicament générique. Pourtant, leur intérêt à tous est la réussite thérapeutique des traitements prescrits qui passe par une bonne observance et donc une adhésion thérapeutique optimale. De ce fait, lorsque leurs patients sont réfractaires, ils vont dans leur sens.

Cependant, comme le souligne l'entretien n°10, les médecins ne peuvent plus utiliser la mention « ne pas substituer » sans preuve.

- « [...] le médicament générique est tout autant que le princeps un médicament, il offre la même sécurité. Mais, sauf cas particuliers, ce n'est pas une copie conforme et il faut accepter des variations dans sa tolérance, son efficacité, variations en mieux ou en moins bien mais variations ! [...] En tant que pharmacien, j'ai le droit de ne pas substituer (et même le devoir) lorsque je pense que cette substitution gênera une bonne observance ou pourra engendrer des erreurs plus ou moins dangereuses pour le patient. Lorsque le patient me fait part de difficultés dans la prise liées à la galénique du produit, ou d'effets secondaires qu'il n'avait pas avec le princeps, d'une efficacité /dose différente, j'en informe le médecin et le laboratoire concerné. Cette démarche peut aboutir à une non-substitution ou simplement à un réajustement de la posologie. »  
(Entretien n°7, femme, 60 ans, pharmacienne en officine à Gap)

- « [...] Tout comme dans l'explication de la pathologie, la discussion avec le patient des ressources thérapeutiques doit se fonder sur les données de la science et sur l'expérience clinique du praticien, en transmettant l'information de façon abordable et non anxiogène. Je n'hésite pas dans ce cadre à faire part de mes non inquiétudes mais aussi de ce que je ne sais pas. » (Entretien n°9, femme, 55 ans, médecin généraliste à exercice particulier au CHU Timone Marseille)
- « Si c'est justifié (allergies) j'accepte, sinon je donne mon point de vue personnel, je leur dis bien qu'il faut un élément objectif parce que maintenant on ne va plus avoir le droit de substituer sans preuve [...] J'explique au patient, mais s'il est vraiment réfractaire j'irai dans son sens. [...] C'est au médecin de faire la substitution ou non, la sécurité sociale fait simplement des schémas type. Je pense que c'est en toute conscience que le médecin doit décider [...] Quelques soit la raison, l'observance thérapeutique est primordiale, il faut une explication du médecin correctement divulguée, notre rôle est de bien soigner les gens donc l'observance doit être optimale [...] L'écoute est importante. Il faut leur dire que les études ont montré que, mais s'ils sont pas bien il faut aller dans leur sens. » (Entretien n°10, femme, 60 ans médecin libéral endocrinologue et gynécologue à Gap)

Le médecin est l'expert de la clinique, sans aucun doute, le pharmacien est lui l'expert du médicament. Un partage des données, des savoirs, en bref une véritable collaboration des professionnels de santé conduirait à une expertise globale, pourquoi s'en priver ?

- « [...] je trouve que nous avons, médecins, une connaissance souvent parcellaire sinon insuffisante des données pharmacologiques, qu'il s'agisse d'ailleurs de la question des médicaments génériques ou en général, c'est une discipline que nous maîtrisons moins que l'expertise clinique. » (Entretien n°9, femme, 55 ans, médecin généraliste à exercice particulier au CHU Timone Marseille)

## II.3 Perspectives d'évolution

### *II.3.a Vers un système plus adapté aux spécificités patient ?*

Le terme de « spécificité », « d'individualité » ressort dans les paroles des professionnels de santé. Ils pensent qu'il serait bien de mettre davantage d'éclairage sur les essais réalisés pour l'AMM d'un médicament générique dans un but de transparence, de prendre davantage en considération les marges thérapeutiques des médicaments, pour objectif final l'adhésion des patients qui seraient sujet à une situation d'échec thérapeutique, ou d'effet nocebo (Figure 9) ?

Ceci est déjà pris en compte pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (page 34) mais ce n'est pas une généralité.

- « La santé c'est propre à chacun, une maladie comme la douleur c'est très subjectif notamment au niveau des sensations et mêmes des normes biologiques ce qui n'est pas à négliger pour une meilleure prise en charge. D'autant plus étant dans une ère de prise en charge globale cela pourrait permettre d'individualiser encore plus la prise en charge notamment dans le secteur hospitalier et de répondre plus précisément au besoin des patients. » (Entretien n°4, femme, 26 ans, infirmière au CHU de Grenoble service médecine interne à orientation gériatrique)
- « Dans le cas d'échec thérapeutique nous pouvons nous poser la question sur la qualité du médicament générique, de son dosage entre autres. Il pourrait être nécessaire de démontrer et de mettre en lumière davantage les contrôles cliniques notamment effectués sur les médicaments génériques. Il faut prendre en compte les aspects psychologiques que peut entraîner la substitution. » (Entretien n°5, homme, 60 ans, PUI CHICAS de Gap)

- « Il y a une spécificité-patient mais aussi une spécificité médicament. Le médecin et le pharmacien ont la possibilité de ne pas substituer lorsque cette substitution peut nuire au patient. Plus qu'un système, le concept selon lequel un traitement ne pourra être efficace que si le patient est acteur de sa thérapie et donc adhère à son traitement devrait prévaloir dans les décisions de remboursement du médicament princeps pour lequel il existe un générique. La même exigence de substitution appliquée à toutes les spécialités a vu déjà ses limites (Lévothyrox), il serait bon, dès la mise sur le marché d'une spécialité, d'évaluer en fonction de sa marge thérapeutique, le bien-fondé d'une substitution par un générique ne pouvant assurer les mêmes caractéristiques que le princeps. » (Entretien n°7, femme, 60 ans, pharmacienne en officine à Gap)
- « Oui c'est plus au système de santé de s'adapter aux patients, les patients sont différents et les études sont trop standardisées. » (Entretien n°8, homme, 25 ans, interne en pharmacie des hôpitaux de Marseille)

Faudrait-il songer à une adaptation du système de santé (remboursement) en fonction du patient et de son unicité (du fait de son patrimoine génétique, de son métabolisme, de son alimentation, de ses possibles addictions etc.) et non l'inverse comme c'est le cas aujourd'hui ?

Ceci semble utopique à l'échelle nationale.

En effet le médicament générique, hormis dans des cas précis, n'est pas une copie conforme du médicament princeps. Un patient peut très bien ne pas se rendre compte de la substitution, un autre de même corpulence, et du même âge pourra ne pas le supporter et présenter des effets indésirables que les valeurs normales en biologie soient ou non outrepassées. Les excipients seraient-ils des potentielles causes ?

3 professionnels de santé sur 6 et notre patiente chimiste nous parlent du rôle potentiel des excipients (du fait de la mondialisation) dans les défauts d'efficacité :



- « Ils ne sont pas équivalents et j'ai d'autres exemples : mon mari de temps en temps il avait des problèmes de dos et il prenait du Voltarène et ça marchait très bien, il a pris le générique et il en prenait beaucoup plus et la douleur n'était pas calmé. Pareil avec l'acide urique le générique ne fonctionnait pas et il n'était pas réticent du tout aux génériques. Le généraliste lui marque maintenant non-substituable, avec le princeps au niveau des analyses tout bien, avec le générique le têt d'acide urique était plus élevé en dehors des normes.

L'exemple du Lévo y'a 4 molécules d'iode en milieu acide donc dans certains milieux l'iode va se détacher c'est pour ça qu'on demande de décaler de 2h quand on prend du calcium ou magnésium. Dans certaines conditions l'iode se détache et ça fait des complexes, ça prouve bien que les excipients peuvent entrainer des problèmes.

En parlant des génériques, chez Sanofi y'a le princeps et le générique de la Dépakine a été dispensée à un de mes amis il est parti en ambulance à la Timone, il a été pendant plus d'un mois HS, le transport en hélico, où est donc l'économie ? » (Entretien n°12, femme, 55 ans, patiente dans le cadre du Lévothyrox et chimiste en laboratoire pharmaceutique)

- « Le générique est un médicament à part entière, comme le princeps. Soit il est produit par le laboratoire en possession du princeps et il s'agit d'une copie conforme, soit, produit par un autre laboratoire, il présente des excipients différents et suppose une variation pharmacodynamique par rapport au princeps qui peut être vue comme une amélioration ou pas ! » (Entretien n°7, femme, 60 ans, pharmacienne en officine à Gap)
- « Reste la problématique de délocalisation des unités de production des firmes nationales, ce n'est pas pour agiter le drapeau des effets néfastes de la mondialisation,

mais on peut imaginer raisonnablement que cela n'est pas sans conséquences sur certains process. » (Entretien n°9, femme, 55 ans, médecin généraliste à exercice particulier au CHU Timone à Marseille)

- « Après c'est le problème des excipients, ce qui est le cas pour le Lévothyrox par exemple, dans certains ça s'est très bien passé et heureusement [...] Les intolérances à des excipients ça existe même si on reste dans les valeurs normales. » (Entretien n°10, femme, 60 ans, médecin endocrinologue et gynécologue à Gap)

D'ailleurs cette mauvaise ou insuffisante communication est notée dans le sens professionnels de santé – patients mais également dans le sens autorités compétentes – professionnels de santé :

- « [...] Ceci étant le rapport de l'Académie de Médecine de février 2012 pointe l'accord d'AMM « après une simple étude de bioéquivalence sur un groupe restreint, de 12 à 36 volontaires sains, en essai croisé (« cross-over »), comparant la biodisponibilité du principe actif du produit princeps à celle du générique après une prise unique ». Ce même rapport met en avant également l'observation en pratique clinique d'une moindre efficacité et un délai d'action plus long de certains antibiotiques. Pour autant, d'après ce que je sais, l'AFSSAPS a jugé dans les contrôles opérés la différence de taux de conformité aux dépens des génériques comme non significative [...] » (Entretien n°9, femme, 55 ans, médecin généraliste à exercice particulier au CHU Timone à Marseille)
- « Même nous les professionnels de santé on n'a pas été informé pour le Lévothyrox, est-ce normal ? » (Entretien n°10, femme, 60 ans, médecin endocrinologue et gynécologue à Gap)

### *II.3.b Faire évoluer les mentalités ?*

Les professionnels de santé parlent ici, encore une fois, d'information du patient, de transparence, d'expertise. Les français font attention aux médias qui ne sont pas contredits à chaque fois par les professionnels de santé, il n'y a pas suffisamment de communication grand public sur les médicaments généraux. Le but est de rassurer le patient, parce que la santé n'est-ce pas avant tout l'humain et la prise en charge de ses maux ? Tout est finalement histoire de perception des choses, d'appréhension, de compréhension, de bien-être ou du moins de mieux-être.

L'entretien n°8 fait référence au bouche-à-oreille (word of mouth) dont on entend souvent parler en marketing (Customer Relationship Management : CRM). En effet, 19% des ventes sont conduites par le bouche-à-oreille des conversations réelles ou en ligne, le bouche-à-oreille apporte une valeur au consommateur (en marketing) sur le long terme (source cours EDHEC CRM Professor A. De Keyser). Cet entretien nous laisse penser que dans le secteur de la santé aussi, les patients pourraient être plus rassurés en entendant qu'un autre patient a eu une bonne expérience avec tel médicament, ou bien en écoutant un professionnel de santé parler d'une étude clinique, qu'en simplement visionnant une publicité à la télévision. Même si rappelons-le une nouvelle fois le médicament n'est pas un produit de consommation comme les autres et la publicité à leur propos connaît une réglementation particulière en fonction de la catégorisation du médicament (voir page 48).

- « Pour moi c'est une question de Marketing, par exemple quand on rentre dans une pharmacie les médicaments qui sont en avant ce sont les médicaments princeps.

Il faudrait mettre en avant les médicaments génériques au même rang que les médicaments princeps. » (Entretien n°4, femme, 26 ans, infirmière au CHU de Grenoble)

- A part une meilleure information du praticien lors de la prescription et du pharmacien lors de la dispensation je ne vois pas grand-chose à faire de plus [...] Il faudrait que tous les prescripteurs prescrivent en DCI pour éviter le doute lors de la substitution. (Entretien n°5, homme, 60 ans, PUI CHICAS de Gap)
- « L'évolution des mentalités ne pourra se faire qu'avec la garantie pour le patient que sa santé est l'objectif primordial pour l'industrie pharmaceutique, le ministère de la Santé et tous les organismes de contrôle tels que l'ANSM et l'HAS et s'il a l'assurance que les impératifs économiques ne sont pas les premiers facteurs décisionnels. Cela sous-entend une transparence, une expertise par un organisme n'ayant aucun conflit d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique, une information et une communication claires et vérifiables et une plus grande réactivité lorsqu'une alerte existe, par la mise en place d'une mesure de principe de précaution immédiate. » (Entretien n°7, femme, 60 ans, pharmacienne en officine à Gap)
- « Le penchant réfractaire des français est dû à une mauvaise information et à une surmédiation, on écoute beaucoup ce qu'il se passe à la télé [...] Il faudrait une information plus adaptée par les professionnels de santé, réguler l'information dans les médias, revoir les campagnes gouvernementales : les gens vont plus écouter quelqu'un parler de son expérience, ou un professionnel de santé parlant d'une étude qu'une publicité télévisée nous disant le « générique » c'est bien. » (Entretien n°8, homme, 25, interne en pharmacie des hôpitaux de Marseille)
- « Il y a certes un effort à ne jamais perdre de vue c'est celui de l'éducation thérapeutique, dans le colloque singulier, mais aussi par des actions des instances, de plus en plus bien-sûr via des sites internet (le site AMELI par exemple qui développe de plus en plus des

informations au patient). Car si l'état de la science ne parvient pas toujours à vaincre les fausses croyances, l'information délivrée dans un effort de neutralité et de sa répétition peuvent infléchir sans doute une tendance. C'est ce qui peut-être pourra se passer dans un autre domaine de la santé avec des actions comme la mise en service du site mes vaccins.net. » (Entretien n°9, femme, 55 ans, médecin généraliste à exercice particulier au CHU Timone à Marseille)

- « Pour faire évoluer les mentalités il faudrait des explications et des informations. » (Entretien n°10, femme, 60 ans, médecin endocrinologue et gynécologue à Gap)

Méfiance envers les laboratoires	3 professionnels de santé
Non-méfiance envers les laboratoires	3 professionnels de santé
Pour les génériques	1 professionnel de santé
Avis réservé envers les médicaments génériques	5 professionnels de santé
Contre les génériques	0 professionnel de santé
Mauvaises expériences à déclarer en tant que professionnel de santé	1 professionnel de santé
Bonne expérience globale en tant que professionnel de santé	5 professionnels de santé
Désireux d'un changement de système dans des cas particuliers	4 professionnels de santé
Non-désireux de changer de système	2 professionnels de santé
Pour plus de communication	6 professionnels de santé
Non-désireux de communiquer d'avantage	0 professionnel de santé

En conclusion, d'après les entretiens avec les 6 professionnels de santé de cette cohorte, nous pouvons dire que les professionnels de santé ont un avis réservé envers les laboratoires (3 professionnels de santé méfiants envers les laboratoires et 3 professionnels de santé non-méfiants envers les laboratoires) et les médicaments génériques (5 professionnels de santé ont un avis réservé sur 6 professionnels de santé), malgré qu'ils aient globalement une bonne expérience avec ces derniers (5 professionnels de santé sur 6). Ils sont, logiquement, désireux d'un changement de système dans des cas particuliers (4 professionnels de santé sur 6), et pour plus de communication (6 professionnels de santé sur 6).

Nous remarquons que la patiente de l'entretien n°12, que nous avons décidé de ne pas classer en professionnel de santé, est chimiste dans le laboratoire Sanofi et déclare avoir de moins en moins confiance envers les laboratoires et que de plus en plus de personne travaillant dans le secteur de la pharmacie deviennent méfiants comme elle :

- « Honnêtement, plus les gens travaillent dans le domaine de la pharmacie et plus ils refusent les génériques (de nombreux de mes collègues d'ailleurs). » (Entretien n°12, femme, 55 ans, chimiste)

Nous avons réuni les réponses sur les 4 thématiques précises de 2 personnes étant patients et professionnels de santé (entretien n°5 et entretien n°8) et une personne étant patiente et chimiste dans un laboratoire (entretien n°12) :

Méfiance envers les laboratoires	3 personnes/3
Non-méfiance envers les laboratoires	0 personne/3
Bonne expérience globale	1 personne/3
Mauvaise expérience	2 personnes/3
Pour les génériques	2 personnes/3

Contre les génériques	1 personne/3
Manque d'informations	3 personnes/3
Non-manque d'informations	0 personne/3

Ces trois personnes sont méfiantes envers les laboratoires, 2 personnes sur 3 à eu une mauvaise expérience avec le médicament. Ils semblent dire à l'unanimité qu'une plus grande information devrait être divulguée au grand public. Cependant, 2 personnes sur 3 sont pour les génériques. Si nous comparons ce tableau au même tableau présenté uniquement pour les patients (cohorte de 12 patients partie a. Entretiens patients) nous constatons que les réponses sont identiques.

Si nous comparons ce tableau au même tableau présenté uniquement pour les professionnels de santé (cohorte de 6 personnes) nous constatons que le fait d'être patient en plus du fait d'être professionnel de santé ou d'avoir une profession en lien avec le domaine pharmaceutique positionne plus clairement une méfiance envers les laboratoires (3 personnes sur 3), les professionnels de santé dans le tableau qui est leur est réservé ont une opinion réservée envers les laboratoires, 3 personnes semblent méfiantes, 3 personnes semblent non-méfiantes. Cependant, l'avis sur les génériques reste réservé chez les professionnels de santé (1 personne pour, 5 personnes dubitatives et 0 personne totalement contre), alors qu'il est positif chez les patients étant professionnels de santé (2 personnes sur 3 sont pour).

Les professionnels de santé rapportent globalement une bonne expérience avec le médicament (par le biais de leurs patients), tandis que les patients étant aussi professionnels de santé rapportent plutôt une mauvaise expérience avec le médicament (générique ou Lévothyrox nouvelle formule).

En conclusion, nous pouvons souligner le fait que d'être professionnel de santé ou une profession en lien avec le domaine pharmaceutique (ici, chimiste en laboratoire) en plus du fait d'être patient n'est pas un facteur positif pour le médicament générique (d'avantage d'expériences négatives et d'avantage d'avis réservés avec le facteur « professionnel de santé » s'ajoutant au facteur « patient »).

Après avoir recueilli les résultats de nos entretiens, nous allons passer à la partie discussion.



### III. Discussion

#### III.1 Qualités et limites

Notre étude de recherche, comme toute recherche, présente des qualités et des limites.

##### *III.1.a Les limites*

Nous avons réalisé notre recherche sur la base d'une cohorte de 12 patients (8 dans le cas du Lévothyrox (8 à Gap) et 4 dans le cas du générique (de Gap, Marseille, St-Étienne et Lille) et d'une cohorte de 6 professionnels de santé de petite ville (3 de Gap), moyenne ville (1 de Grenoble), grande ville (2 de Marseille).

Le nombre de personnes incluses nous semble un peu faible (16 personnes au total et 18 entretiens, 2 personnes sont comptabilisées en tant que patient et professionnel de santé), il aurait fallu interroger près de 30 personnes en méthodologie qualitative par le biais de ces entretiens semi-dirigés.

Il conviendrait aussi de réaliser une étude quantitative à grande échelle (une cohorte de 200 à 300 patients minimum) pour valider les résultats que nous avons obtenu avec notre méthode qualitative.

La question de la significativité, fiabilité de nos résultats reste donc ouverte, mais nous avons inclus des patients et des professionnels de santé pour mettre en miroir leurs perceptions afin de rester neutres.

### *III.1.b Les qualités*

Premièrement, notre étude de recherche s'est fondée sur des entretiens semi-directifs uniquement en méthodologie qualitative, ce qui nous a permis d'interagir avec les patients de manière réelle (de vive-voix) et d'éliminer les biais d'incompréhension de questions, nous pouvions reformuler les questions et également aller plus en profondeur en ayant la possibilité de rebondir après l'écoute de leurs réponses.

Deuxièmement, notre sujet est transversal il touche à la fois au Marketing et à la Pharmacie, il est d'actualité, il nous semble donc intéressant et pertinent. Il inclut des patients dans le cadre du traitement avec le Lévothyrox (ancienne et nouvelle formule) et dans le cadre d'un traitement avec prise d'un médicament princeps puis son générique, afin de savoir si le fait que le médicament change de nom a une influence sur la confiance des patients. Nous avons également inclus des professionnels de santé pour mettre en miroir la perception des patients avec l'expertise professionnelle pour tenter de rendre une photographie représentative.

### III.2 Confrontations aux données de la littérature

Notre objectif par le biais de cette étude était de réaliser une photographie de l'état actuel des choses au niveau de la perception des patients et de certains professionnels de santé envers les médicaments génériques, savoir s'il y avait un impact sur eux (sur leur confiance), mais aussi sur leurs analyses biologiques et sur les stratégies marketing d'adaptation des laboratoires pharmaceutiques.

Jusqu'aux années 1990 les patients et les professionnels de santé n'étaient pas poussés à acheter, prescrire ou dispenser des médicaments génériques. Du fait de cette organisation de notre système de santé une attitude réfractaire a vraisemblablement émergée<sup>14,15</sup> (Nouguez, 2018).

Les temps ont changé grâce aux différentes mesures des pouvoirs publics comme le droit de substitution des pharmaciens (1999), la mise en place le tarif forfaitaire de responsabilité (2003), l'obligation de prescrire en DCI depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2015... Le médicament générique s'est donc démocratisé. La prescription en DCI ne semble pas toujours utilisée pourtant<sup>42</sup> (Besson, 2016).

Le médicament générique fait aujourd'hui émerger d'autres questions de la part des professionnels de santé, comme par exemple, pourquoi ne pas avoir adapté les prix des médicaments princeps plutôt que de créer des génériques qui ont lancé une multiplication des spécialités génériques et des laboratoires génériqueurs et complexifié la prise en charge et perturbé les patients dans leurs traitements (Cf page 107 monopôle, libre concurrence et alignement des prix) De plus, ils sont la moitié à signaler des problèmes au niveau des excipients, du fait de la mondialisation on peut imaginer que cela pourrait avoir des conséquences sur certains processus dont les approvisionnements en excipients.

L'excipient est considéré comme un ingrédient inactif dans la littérature permettant au principe actif de s'administrer de se transporter et de conserver jusqu'au site où il sera absorbé. En accord avec nos enseignements et grâce à nos entretiens patients et professionnels de santé nous

remettons en cause ce terme « inactif ». En effet, il est clair que toute substance ingérée aura un effet, aussi minime soit-il, ces effets pourraient dans certains cas conduire à des changements drastiques comme l'a recensé l'étude d'Anthony Manzo en 2018<sup>27</sup> qui disait que la modification des excipients pouvait entraîner une variation de la fraction de principe actif dans la circulation systémique. Malgré leur inactivité, les excipients ont des impacts, certains médecins l'ont déjà remarqué (2 médecins dans nos entretiens, pour les inhibiteurs de la pompe à protons attesté par la fibroscopie par exemple), 3 patients nous ont parlé de problème de dosage, d'autres nous ont raconté leurs effets indésirables (qui n'étaient pas présents avec l'ancienne formule pour le Lévothyrox ou avec le médicament princeps) ou encore la non-maîtrise de la douleur.

Par ailleurs, comme l'étude de Baskaralingam, et al<sup>39</sup> en 2018, peu de professionnels semblent réfractaires aux génériques mais dans notre étude ils présentent cependant un avis majoritairement réservé (5 professionnels de santé sur 6)<sup>32,40</sup> (Yacoub, Laperche 2010 ; Allenet, Golay, 2013), concernant les thérapeutiques comprenant des médicaments à marge thérapeutique étroite par exemple comme dans l'étude citée précédemment, mais pas uniquement.

Nous n'avons en revanche pas retrouvé de différences significatives d'opinion en fonction de l'âge, ni pour les professionnels de santé ni pour les patients, les jeunes et les moins jeunes nous semble être enclins à la substitution (contrairement aux résultats de l'étude de Baskaralingam, et al., en 2018<sup>39</sup>).

Nous n'avons pas recueilli de propos de la part des médecins sur une interposition, mal vécue, du pharmacien dans la relation avec son patient<sup>14,15</sup> (Nouguez, 2017). Un médecin semble même énoncer le fait qu'ils ne sont pas formés comme les pharmaciens sur les données pharmacologiques de manière générale (génériques ou princeps).

Nous trouvons, d'après nos résultats, qu'une collaboration plus poussée entre professionnels de santé s'occupant d'un même patient mais aussi avec le patient serait judicieuse et bénéfique<sup>39</sup> (Baskaralingam, et al., 2018), ce qui inclut une communication grand public plus importante avec des informations et des explications plus intelligibles, une communication systématique en consultation par exemple. Le manque de communication et d'informations du patient a déjà été souligné dans les études de Allenet & Golay en 2013<sup>40</sup>, Martinez en 2014<sup>41</sup>.

De plus, d'après Nouguez, 2018<sup>14,15</sup> il semblerait y avoir une différence d'habitudes de prescription au niveau des médicaments génériques entre médecins généralistes et spécialistes que nous n'avons pas retrouvé dans nos résultats, ni même de différence de prescription ou d'opinion entre petite, moyenne ou grande ville.

Les patients semblent moins dubitatifs face à la sécurité, l'efficacité et la qualité du médicament générique qu'avant, 9 patients sur 12 sont pour le générique, comme dans l'étude d'Anthony Manzo (2018)<sup>27</sup>. Ils sont aussi moins dubitatifs que les professionnels de santé, d'après nos résultats. Le fait d'avoir eu une mauvaise expérience n'influe pas négativement sur la confiance des patients envers leur traitement, le système de santé etc., en revanche lorsqu'il y en a plusieurs ces mauvaises expériences commencent à influencer sur leur perception et confiance envers le médicament générique.

**« H 1 : Plus le risque perçu envers les génériques est élevé plus il influence positivement le risque perçu envers la substitution. »**

**« H 3 : Plus le risque perçu envers la substitution est faible plus il influence positivement l'attitude envers la substitution. »** (Ferchakhi, Cegarra, 2014). Nous validons donc ces deux hypothèses.

Les professionnels de santé s'entendent à dire que le prix plus faible des médicaments génériques est la cause du refus de substitution<sup>42</sup> (Besson, 2016) mais nous n'avons pas retrouvé cela dans les entretiens patients.

Il n'y a pas de différence entre les catégories socio-professionnelles<sup>41, 29</sup> (Martinez, 2014 ; Iskounen, Simoneau, & Mouly, 2018). L'opinion reste le facteur qui influence le plus l'acceptation du médicament générique, l'hypothèse 4 de W.Ferchakhi et J-J Cegarra nous semblent correspondre à nos résultats (« **H 4 : Une attitude positive envers la substitution influence positivement l'intention d'achat du médicament générique (versus médicament de marque)** » (Ferchakhi, Cegarra, 2014)).

Les professionnels de santé et les patients s'accordent sur le fait qu'il n'y a pas assez de transparence au niveau des études de bioéquivalence des médicaments génériques, qu'il faut communiquer davantage comme dit précédemment (Ferchakhi, Cegarra, 2014) pour que le médicament générique devienne gage de qualité, sécurité et efficacité comme le médicament princeps. Le médicament générique n'est pas une copie conforme affirment les professionnels de santé et est susceptible d'entraîner des variations pharmacodynamiques (bonnes comme mauvaises).

Contrairement à l'étude de W. Ferchakhi et J-J Cegarra en 2014, dans notre étude les patients ne semblent pas connaître véritablement le nom des laboratoires producteurs de leur médicament et associer une confiance en fonction du nom ou de leur potentielle notoriété, il n'y a pas vraiment de capital de marque des médicaments princeps comme avec les produits de grande consommation ou alors il s'est dissipé avec les années.

« **H 2 : Plus le capital marque du médicament générique versus médicament de marque (princeps) est fort, plus la relation risque perçu envers les génériques – risque perçu**

**envers la substitution est faible.** » (Ferchakhi, Cegarra, 2014), ne semble pas correspondre avec nos réponses.

Les professionnels de santé nous ont fait part de classe de médicament qui avaient déjà présentées des défaillances en termes d'efficacité comme le Lévothyrox en endocrinologie et les Inhibiteurs de la Pompe à Protons en gastrologie, les patients nous ont parlé des antidouleurs ou encore des antibiotiques.

Agrandir nos cohortes de patients et de professionnels de santé serait intéressant pour confirmer ces résultats, ainsi qu'une étude quantitative qui pourrait inclure un plus grand nombre de participants.

#### **IV. Conclusion**

Tout au long de mon développement j'ai tenté d'analyser le médicament générique sous tous ses angles : économiques, scientifiques, marketing mais aussi sociaux.

Nous pouvons constater grâce aux entretiens patients que leurs opinions concernant le médicament générique sont plutôt positives. Ils semblent entretenir une relation privilégiée avec leur médecin généraliste ou spécialiste qui devrait servir davantage comme source d'informations, d'explications et donc leur permettre d'être rassurés.

S'ils ont bien compris l'intérêt premier de la mise en place des génériques qui est de réaliser des économies pour la sécurité sociale, certains demeurent suspicieux parfois quant à leur sécurité ou encore leur efficacité du fait du manque de preuves irréfutables.

Les professionnels de santé parlent beaucoup du manque d'informations, et pensent que l'implémentation du générique servirait d'autres objectifs que celui initialement annoncé comme la multiplicité des spécialités et des laboratoires génériqueurs. Propos que nous avons éclairé et nuancé puisqu'ils semblent incomplets voire incorrects.

Nous pensons à ce titre qu'une collaboration plus franche entre les professionnels de santé, médecins et pharmaciens notamment, ne pourraient qu'apporter des bénéfices aux parcours santé des patients.

Il convient de développer un plan réfléchi de communication pour commercialiser et vendre ces traitements génériques, de créer une culture adaptée pour le marketing des packaging santé, et d'uniformiser au maximum cette présentation du médicament princeps et de son médicament générique. Pour faire cela, un visuel uniforme, l'application de l'obligation de prescrire en DCI



et une adaptation du système de santé en fonction du patient et non l'inverse deviennent indispensables.

Nous pensons que le médicament générique part d'un bon sentiment et nous nous devons de pousser les patients à y adhérer à force de communications répétées parce que cela sert notre sécurité sociale et nous avons un beau système de santé ; à la fois grâce à la communication réelle lors des consultations mais aussi aux médias, aux réseaux sociaux mais également sur les forums de patients, les sites officiels...

Cependant, il nous semble du fait qu'il ne soit pas « copie conforme » dans le plus grand nombre de cas, qu'il ne peut pas convenir à tout le monde suivant le contexte (surtout les personnes étant habituées à un médicament), comme les médicaments princeps ne peuvent pas convenir à tout le monde. Un médicament princeps comme un médicament générique reste un médicament, l'un comme l'autre peut ne pas convenir. Nous faisons référence notamment aux pathologies chroniques nécessitant un traitement comprenant un/des médicament(s) à marge thérapeutique étroite, aux patients âgés, ou encore et simplement aux personnes se trouvant en échec thérapeutique qu'il s'agisse d'une contraception, d'un antalgique de classe I ou d'un médicament vital dans le parcours patient. Aucune personne n'est similaire à une autre, au niveau du patrimoine génétique, de ses antécédents médicaux, de ses organes (volume de distribution etc.), de son alimentation, de ses habitudes de vie ; il est normal que le système de santé Français propose des traitements standardisés et ne puisse pas proposer un traitement pour chaque patient, mais il faut peut-être accepter dans certains cas précis les variations inter-patients et s'adapter. (Prouchandy, 2018)

Pour rappel, trois mentions sont depuis début 2020 en vigueur concernant l'exception de substitution dans le cas de traitement par certains médicaments à marge thérapeutique étroite,

pour les formes galéniques ne correspondant pas à l'enfant âgé de moins de 6 ans, pour les personnes allergiques à un composé de la formule du médicament.

Il serait sans doute pertinent d'introduire une quatrième mention nommée « ETA » : échappement thérapeutique avéré.

Pour ne pas retomber dans les mêmes travers que l'obsolète mention manuscrite « non-substituable » il conviendrait d'être précautionneux et de fixer des conditions strictes comme :

- Avoir essayé et poursuivi le traitement par molécule générique plusieurs (3 ?) mois en fonction de la gravité des effets indésirables
- Faire constater ses effets indésirables par son médecin traitant ou spécialiste avec, si possible, une analyse biologique ou un examen clinique l'attestant.

## V. Bibliographie

- Abecassis, P., & Coutinet, N. (2015). Économie politique de la santé. Un exemple exemplaire La santé et ses industries. *Revue de la régulation*.
- Abecassis, P., & Coutinet, N. (2015, Juin 17). *Médicaments génériques : pivot de la reconstruction de l'industrie pharmaceutique*. Consulté le 21 Juillet 2020, sur [journals.openedition.org: http://journals.openedition.org/regulation/11143](http://journals.openedition.org/regulation/11143) ; DOI : 10.4000/regulation.11143
- Abecassis, P., & Coutinet, N. (2018). *V. Du modèle blockbuster u modèle custombuster*. (E. d. médicament, Éd.) Paris: Economie du médicament.
- Académie Nationale de Médecine. (2012, 02 14). *academie-médecine.fr*. Récupéré sur <http://www.academie-medecine.fr/12-02-place-des-generiques-dans-la-prescription/>
- Académie nationale de Pharmacie. (2012). *Médicaments génériques*.
- Afssaps. (2008). *Liste des Excipients à Effet Notoire Mise à Jour de la liste et des libellés selon le Guideline Européen 2003*. Récupéré sur [http://www.apima.org/img\\_bronner/recos\\_excipients\\_2008.pdf](http://www.apima.org/img_bronner/recos_excipients_2008.pdf)
- Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. (2018, Septembre 2018). *afmps*. Récupéré sur [afmps.be: https://www.afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite\\_efficacite\\_bioequivalence](https://www.afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite_efficacite_bioequivalence)
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. (2012). *Point d'information sur les actions de l'Afssaps concernant les génériques d'antibiotiques par voie injectable*.
- Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. (2012). *Les médicaments génériques : des médicaments à part entière*. Rapport officiel, Saint-Denis.
- Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. (2017). *Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé*. Récupéré sur [ansm.santé.fr: https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0)
- Agence nationale de sécurité du médicament. (2017). *ANSM*. Consulté le 25 Juin 2019, sur [ansm.sante.fr: https://www.anism.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Modalites-de-contrôle-de-la-publicite/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Modalites-de-contrôle-de-la-publicite/(offset)/0)
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2016). *Qu'est-ce que la biodisponibilité et la bioéquivalence?*
- Aigrain, P., Chemla, L., & Son, B. (2014). Entretien avec la Quadrature du Net. *Mouvements*, 79(3), 122-137.
- Allenet, B., & Golet, A. (2013, Mai). « Quelles sont les attitudes des patients vis-à-vis des médicaments génériques ? Illustration par la metformine ». *Revue Médicale Suisse*, 9, pp. 1005-1009.
- Ameli. (2019, 12 19). *Ameli.fr*. Consulté le 21 Novembre 2019, sur <https://www.ameli.fr/medecin/actualites/mention-non-substituable-des-changements-au-1er-janvier-2020>
- Amiec Recherche. (2005). *Dictionnaire des soins infirmiers et de la profession infirmière*. MASSON.
- Andrieu, V. (2014). Les médicaments génériques.
- Assurance Maladie. (2018, Septembre 14). *Ameli.fr*. Récupéré sur [Ameli.fr: https://www.ameli.fr/assure/remboursements/etre-bien-rembourse/tiers-payant](https://www.ameli.fr/assure/remboursements/etre-bien-rembourse/tiers-payant)

- Barrier, P. (2009, Juin). texte issu de la communication donnée dans le cadre de la deuxième journée d'étude en éducation thérapeutique. *Education thérapeutique et auto-normativité*. Nantes, France.
- Barthaburu, S. (2004). *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*. Bordeaux.
- Baskaralingam, A., Bozinov, A., Comodo, T., Fontana, A., Maguerat, D., & Verdan, V. (2018, Juillet 3). *Les médicaments génériques*. Lausanne, Suisse.
- Bassleer, B., Boulanger, J.-M., & Menozzi, C. (2014). *L'empowerement des patients : pourquoi et comment*. Liège.
- Besson, M. (2016). Thèse pour le doctorat. *Perception du médicament générique par les médecins généralistes de Saône-et-Loire et de Côte-d'Or*.
- Biogaran. (2018, 05 03). *Avec les génériques y'a pas de hic*. Récupéré sur <https://www.aveclesgeneriquesyapasdehic.fr/les-medicaments-generiques-secret-de-fabrique/>
- Biraben, A., De Toffol, B., Semah, F., & Rouaud, T. (2017). *Utilisation des médicaments génériques des anti-épileptiques en France : résultats d'une enquête auprès des neurologues et revue de la littérature*. Elsevier Masson.
- Bousenna, Y. (2019, Mai). Radiographie du business d'une pharmacie. *Marianne*, 23.
- Bouزيد, M. (2016, 02 17). *Stratégies des laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques*.
- Braunstein, D. (2017, Février 6). UEI 1 : Recherche, Développement et Enregistrement du médicament. *Le développement du médicament*. Marseille (faculté de pharmacie), Bouches-du-Rhône, France.
- Capital. (2018, 10 01). Récupéré sur Capital.fr: <https://www.capital.fr/entreprises-marches/sanofi-finalise-la-cession-de-zentiva-a-advent-1309072>
- Caucheteux, L. (2011). Les moteurs et les freins au développement des médicaments génériques. *Reflets et perspectives de la vie économique*, pp. 141-150.
- Cenci, A. (2008, 05 22). *Le contexte économique du médicament et les tactiques anti-générique qui en découlent*.
- Centre des liaisons européennes et internationales de sécurité sociale. (s.d.). Récupéré sur [cleiss.fr: https://www.cleiss.fr/particuliers/venir/soins/ue/systeme-de-sante-en-france.html](https://www.cleiss.fr/particuliers/venir/soins/ue/systeme-de-sante-en-france.html)
- Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique (CRIP). (2018, 02 19). *La stratégie beyond-the-pill : un nouveau business model*.
- Clozel, S. (2016, 05 25). *La suboxone dans les traitements de substitution : étude au sein du CSAPA de la Croix-Rousse*.
- Connecticut State Department of Consumer Protection. (2020). *portal.ct.gov*. Consulté le 08 2020, sur <https://portal.ct.gov/DCP/Drug-Control-Division/Drug-Control/Buprenorphine-and-Naloxone-Combination>
- Courcier-Duplantier, S., Falissard, B., & Fender, P. e. (2003). *Critères subjectifs d'évaluation d'efficacité des médicaments*.
- Cymes, M. (2017, Novembre 8). Médicaments génériques : pourquoi nos voisins européens font mieux que nous. (RTL, Intervieweur)
- Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. (2004). *Les ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001*.
- Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques. (2017). Récupéré sur [drees.solidarites-sante.gouv.fr: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/15-9.pdf](https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/)
- Djoudad, E. (2019, Mars 15). Stratégie digitale de pénétration de marché pour un produit en insuffisance cardiaque. Marseille.

- Dumez, V. (2012). *Le patient, partenaire incontournable d'un système de santé en transformation*.
- Dupagne, D. (2013, 02 22). *atoute.org*. Récupéré sur <https://www.atoute.org/n/article289.html>
- Duriez, N. (2014, Septembre 30). Thèse pour le doctorat. *Evaluation de l'acceptation des médicaments génériques par les patients de médecine générale*. France.
- Dussol, A. (2009). *Le médicament générique : "que sais-je?"*.
- Echos, L. (2017). Stratégies "beyond-the-pill" des laboratoires pharmaceutiques : marketing de service ou nouveau business model? *Les Echos*.
- Ekinci, O. (2010). *Getting to the heart of things*. European Hospital.
- European Medicines Agency. (2010). *Committee for medicinal products for human use (CHMP) : Guideline on the investigation of bioequivalence*. Londres.
- European medicines agency. (2010). *Guideline on the investigation of bioequivalence*.
- Faillat, A., Michel, V., Pumo, A., Densari, Z., Krief, E., Champsaur, A., & Buisson, N. (s.d.). *LIFE CYCLE MANAGEMENT How to push away generic players Case study : bioavailability enhancement*. Récupéré sur [https://aixmarseilleuniv-site-my.sharepoint.com/:p:/g/personal/pascal\\_prinderre\\_univ-amu\\_fr/ESOFloxsTbhOiUwq8AcWwyABafLskUH3CTA-vrR-J8kCkA?e=gNwUPo](https://aixmarseilleuniv-site-my.sharepoint.com/:p:/g/personal/pascal_prinderre_univ-amu_fr/ESOFloxsTbhOiUwq8AcWwyABafLskUH3CTA-vrR-J8kCkA?e=gNwUPo)
- Farah, L. (2019, Décembre 13). Les services associés aux produits : de l'expérience client à l'expérience patient. Marseille.
- Fauvelle, K. (2012, 09 27). *Les médicaments orphelins : rétrospective et perspectives du marché dans l'Union Européenne*. Paris.
- Ferchakhi, W., & Cegarra, J.-J. (2014, Janvier 23-24-25). 13th international congress marketing trends. *L'influence du capital marque sur le risque perçu de la substitution d'un médicament de marque par un médicament générique : proposition d'un modèle*. Venise, Italie.
- Fischer, H. (2009, 10 01). *vih.org*. Récupéré sur <https://vih.org/20091001/nouveaux-boosters-des-ip-vers-la-fin-dun-monopole/>
- Flores, G., & Bridon, C. &. (2009). *Paediatrics. Improving asthma outcomes in minority children : a randomized, controlled trial of parent mentor*.
- Food and Drug Administration. (2009, 08 21). *Suboxone (buprenorphine/naloxone) sublingual film Division Director Summary Review for Regulatory Action*.
- Gaillard, E. (2018). Les cinq points clefs du budget de le sécu 2019. *Challenges.fr*.
- Grandfils, N., Paris, V., & Sermet, C. (. (2004). *Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques : quelles stratégies pour quels effets ?*
- Grimaldi, A. (2012). L'histoire de l'éducation thérapeutique du patient. *Médecine des maladies métaboliques. Revue de formation médicale continue*.
- Guivarc'h, P.-H., Vachon, M., & Fordyce, D. (2004). *Pubmed.gov*. Récupéré sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15531008/>
- Haute Autorité de Santé. (2014). *Certification des établissements de santé. Guide thématique des experts-visiteurs. Dossier du patient*.
- Haute Autorité de Santé. (2017, Novembre 27). *Haute Autorité de Santé*. Récupéré sur [has-sante.fr: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1660975/fr/communiquer-impliquer-le-patient](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1660975/fr/communiquer-impliquer-le-patient)
- hopital.fr. (2015). *hopital.fr*. Récupéré sur [hopital.fr: https://www.hopital.fr/Vos-dossiers-sante/Prevention-et-sante-publique/Examens-de-biologie-medicale](https://www.hopital.fr/Vos-dossiers-sante/Prevention-et-sante-publique/Examens-de-biologie-medicale)
- Howie-Esquivel, J., & Spicer, J. (2012, Mai). *Am J Crit Care. Association of partner status and disposition with rehospitalization in heart failure patients*.
- Hwi-Yeol, Y., Eun Joo, L., Soo Youn, C., Sun-Ok, C., Hyung Kee, K., Jun-Tack, K., . . . Kwang-II, K. (2006). *Pubmed.gov*. Récupéré sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16584288/>
- Industrie pharmaceutique et des sciences de la vie. (2009). *Pharma 2020 : Le marketing du futur. Quelle voie prendrez-vous ?*

- Inspection générale des affaires sociales RM2012-115P. (2012). *Evaluation de la politique française des médicaments génériques*.
- International Council on Harmonisation. (2015, Octobre 23). *ICH harmonisation for better health*. Récupéré sur [ich.org](https://www.ich.org/about/mission.html): <https://www.ich.org/about/mission.html>
- Ioannis, N., & Ioannis, P. (2017). *Self-Emulsifying Granules and Pellets: Composition and Formation Mechanisms for Instant or Controlled Release*. Pharmaceutics.
- Iskounen Coustillas, S. (2016). L'influence des différents acteurs (patients, médecins) sur la consommation des génériques en France. Lille.
- Iskounen, Coustillas, & Serina. (2016). Thèse pour le doctorat. *L'influence des différents acteurs (patients, médecins) sur la consommation des génériques en France*. France.
- Iskounen, S., Simoneau, G., & Mouly, S. (2018, Novembre). Étude prospective des facteurs associés à l'acceptation de la substitution des génériques par les patients et leurs médecins libéraux. *La revue de médecine interne*, 39, 849-854.
- Jakab, Z. (2012). First Conference on Patient Empowerment. *Patient empowerment in the European Region*. Copenhagen.
- Kapferer, J.-N. (2007). *Les marques, capital de l'entreprise*. France: Groupe Eyrolles.
- Kesselheim, A., Misono, A., & Lee, J. (2008). Clinical equivalence of generic brand name drugs used in cardiovascular disease : a systematic review and meta-analysis. 300, pp. 2514-2526. JAMA.
- Le Corre, P. (2010, Février 4). *Bio-équivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite*. Rennes, France: Elsevier Masson.
- Le Figaro. (2012, 11 02). *Lefigaro.fr*. Récupéré sur <https://sante.lefigaro.fr/actualite/2012/11/02/19390-faut-il-avoir-peur-medicaments-generiques>
- Le moniteur des pharmacies. (2020, 06 06). Le matériel du diabétique. *Le moniteur des pharmacies*, pp. 6-7.
- LeFur, E. (2016). Les génériques, ce n'est pas assez automatique. *Leparticulier.lefigaro.fr*.
- Lentschner, K. (2018, Mai 31). Coup de froid sur les médicaments génériques. *Le Figaro*. Récupéré sur <http://www.lefigaro.fr/societes/2018/05/31/20005-20180531ARTFIG00386-coup-de-froid-sur-les-medicaments-generiques.php>
- Leperre-Desplanques, A., Banaei-Bouchareb, L., & Erbault, M. (2012, Septembre 27). Plénière annuelle HAS. *Accident Vasculaire Cérébral*.
- Les échos. (2017, Novembre 14). *Lesechos.fr*. Consulté le Juin 2020, sur 60% des personnes atteintes de maladies chroniques (de 28 à 45 ans) ne suivent pas ou mal les consignes prodiguées par les professionnels de santé, et 50% des patients en général seraient concernés par une mauvaise observance
- Les entreprises du médicament (LEEM). (2015, 02 09). *leem.org*. Récupéré sur <https://www.leem.org/media/le-parcours-du-medicament>
- Les entreprises du médicament (Leem). (2017). *Bilan économique 2017*. Paris.
- Les entreprises du médicament (Leem). (2018, Juillet 3). *Leem*. Récupéré sur [Leem.org](https://www.leem.org/chiffre-daffaires): <https://www.leem.org/chiffre-daffaires>
- Les Entreprises du médicament. (2015, 02 09). Récupéré sur [leem.org](https://www.leem.org/media/le-parcours-du-medicament): <https://www.leem.org/media/le-parcours-du-medicament>
- Les entreprises du médicament. (2017, Mai 17). *Les entreprises du médicament*. Récupéré sur [leem.org](https://www.leem.org/presse/comment-ameliorer-lobservance-des-traitements): <https://www.leem.org/presse/comment-ameliorer-lobservance-des-traitements>
- Lescur, R. (2015). Réalités industrielles. *Le médicament générique : des attentes à la réalité*. France.
- L'Express. (2003, 05 08). *L'express.fr*. Récupéré sur [https://www.lexpress.fr/actualite/sciences/la-bataille-des-generiques\\_496166.html](https://www.lexpress.fr/actualite/sciences/la-bataille-des-generiques_496166.html)

- L'express. (2013, 04 06). *L'express.fr*. Récupéré sur [https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/medicaments-generiques-le-cri-d-alar-me-des-medecins\\_1236973.html](https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/medicaments-generiques-le-cri-d-alar-me-des-medecins_1236973.html)
- LI, X. (2014, 09 05). *Intérêt de la réduction de taille des principes actifs peu hydrosolubles: étude bibliographique et expérimentale*.
- L'association GÉNÉRIQUE MÊME MÉDICAMENT. (2018, Février). *GEMME*. Récupéré sur <http://www.medicamentsgeneriques.info>: <http://www.medicamentsgeneriques.info/le-marche-des-medicaments-generiques-entre-en-recession-une-perde-de-chance-pour-notre-systeme-de>
- Manzo, A. (2018, Juillet 6). impact des pratiques de dispensation officinale sur la perception du médicament générique par les patients et sur la relation pharmacien-patient. *Thèse de doctorat université Toulouse III Paul Sabatier*. Toulouse, France.
- Martinez, C. (2014). Thèse de doctorat université Toulouse III Paul Sabatier. *Perception du médicament générique par les patients de Midi-Pyrénées : les catégories socio-professionnelles ont-elles une influence ?*. Toulouse, France.
- Meunier, C. (2013, Novembre 28). Thèse pour le doctorat. *Opinion vis-à-vis des médicaments génériques : enquête auprès de 300 patients de pharmacie seinomarines ; mise en évidence du rôle joué par le médecin traitant*. France.
- Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. (2015, 03). Consulté le 2020 08, sur [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_national\\_medicaments\\_generiques\\_24mars2015.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_medicaments_generiques_24mars2015.pdf)
- Ministère des Solidarités et de la Santé. (2018, Mai 28). *Ministère des Solidarités et de la Santé*. Récupéré sur [solidarites-sante.gouv.fr](https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament): <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
- Mutualité française. (2008). *Bilan de 25 ans de politique du médicament générique. Propositions pour une politique plus ambitieuse*.
- Nouguez, E. (2007). La définition des médicaments génériques entre enjeux thérapeutiques et économiques (l'exemple du marché français des inhibiteurs de la pompe à protons). *Revue française des affaires sociales*, pp. 99-121.
- Nouguez, E. (2017). *Des médicaments à tout prix : Sociologie des génériques en France*. Paris: SciencesPo Les Presses.
- Nouguez, E. (2018, Mars 2). Médicaments génériques : l'exception à la française. (P. Testard-Vaillant, Intervieweur)
- Organisation mondiale de la santé. (2019). *Organisation mondiale de la santé*. Récupéré sur [who.int](https://www.who.int/topics/health_systems/fr/): [https://www.who.int/topics/health\\_systems/fr/](https://www.who.int/topics/health_systems/fr/)
- Organisation mondiale de la santé. (2019). *Organisation mondiale de la santé*. Récupéré sur [who.int](https://www.who.int/medicines/services/inn/innguidance/fr/): <https://www.who.int/medicines/services/inn/innguidance/fr/>
- Ostan, I. (2009). *PERCEPTION DU MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE DIX ANS APRES LE DROIT DE SUBSTITUTION : ENQUÊTE AUPRES DE PHARMACIENS D'OFFICINE ET DE PATIENTS EN HAUTE-GARONNE*. Toulouse.
- Ostan, I. (2009). *Perception du médicament générique dix ans après le droit de substitution : enquête auprès de pharmaciens d'officine et de patients en haute-garonne*. Toulouse.
- Paillé, J.-Y. (2017, 09 02). *Latribune.fr*. Récupéré sur <https://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/opioides-apres-en-avoir-profite-le-leader-des-traitements-anti-addiction-dechante-748722.html>
- Paitraud, D. (2020, 01 16). *vidal.fr*. Récupéré sur [https://www.vidal.fr/actualites/24164/generiques\\_versus\\_princeps\\_ce\\_qui\\_change\\_en\\_janvier\\_2020/](https://www.vidal.fr/actualites/24164/generiques_versus_princeps_ce_qui_change_en_janvier_2020/)
- Pharmaceutical technology. (2018, 05 10). Récupéré sur <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/cphi-experts-90-current-pipeline-apis-poorly-soluble/>
- Pharmaceutiques. (2007). *Les leaders du marché français*.

- Pharmaceutiques. (2012, 03). Top 20 de la pharma : les leaders tiennent leur rang.
- Prouchandy, C. (2018). *Les médicaments génériques et biosimilaires*.
- République Tunisienne Ministère de la Santé Direction de la Pharmacie et du Médicament. (2018). *GUIDE RELATIF A LA BIOEQUIVALENCE DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN*.
- Roberts, G. H. (2018). *Strategic Brand Management*. Lille (EDHEC Business School), France.
- Roy, S. (2019, Avril 5). Lévothyrox : l'étude de bioéquivalence mise en cause. *Lefigaro.fr santé*.
- Sanofi. (2020, 07 02). *Sanofi.com*. Récupéré sur <https://www.sanofi.fr/fr/Actualites/nos-actualites/notre-reponse-au-covid-19>
- Saravaya, J. (2014). Thèse pour le doctorat. *évaluation de la perception des médicaments génériques chez les patients de plus de 65 ans*.
- Sarradon-Eck, A., Blanc, M.-A., & Faure, M. (2007). Des usagers sceptiques face aux médicaments génériques (une approche anthropologique). *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, pp. 179-185.
- Seidi, B. (2011). *L'Art de la PNL*. Ixelles éditions.
- Service Public. (2019, Janvier 25). *Site officiel de l'administration française*. Récupéré sur [service-public.fr: https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F167](https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F167)
- Siorat, V., Chasport, C., Meyer, J.-F., Asniou, A., Fontan, J.-E., & Kabiche, S. (2020). *Prescriptions hospitalières de médicaments exécutées en ville : analyse des pratiques et stratégie d'optimisation des dépenses — réflexion dans un centre hospitalier universitaire*. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*.
- Siorat, V., Chasport, C., Meyer, J.-F., Asniou, A., Fontan, J.-E., & Kabiche, S. (2020). *Prescriptions hospitalières de médicaments exécutées en ville : analyse des pratiques et stratégie d'optimisation des dépenses — réflexion dans un centre hospitalier universitaire*. *La pharmacien Hospitalier et Clinicien*.
- The New York Times. (2013, 11 16). *nytimes.com*. Consulté le 08 2020, sur [https://www.google.fr/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.nytimes.com%2F2013%2F11%2F17%2Fhealth%2Fin-demand-in-clinics-and-on-the-street-bupe-can-be-savior-or-menace.html&psig=AOvVaw2ZXQPYOJ\\_0dSb1w4gooH69&ust=1596531818676000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxq](https://www.google.fr/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.nytimes.com%2F2013%2F11%2F17%2Fhealth%2Fin-demand-in-clinics-and-on-the-street-bupe-can-be-savior-or-menace.html&psig=AOvVaw2ZXQPYOJ_0dSb1w4gooH69&ust=1596531818676000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxq)
- Touati, K. (2017). Thèse pour le doctorat. *Marketing des laboratoires pharmaceutiques : quelle place pour le pharmacien?* Rabat, université Mohammed V.
- Toutain, P., Gandia, P., & Bousquet-Mélou, A. (2014). *Problèmes et difficultés rencontrés lors de la planification et de l'analyse d'un essai de bioéquivalence*. *Le Courrier de la Transplantation - Vol. XIV - n° 3*.
- Toutain, P., Gandia, P., & Bousquet-Mélou, A. (2014, Juillet-Août-Septembre). Problèmes et difficultés rencontrés lors de la planification et de l'analyse d'un essai de bioéquivalence. *Le courrier de la transplantation, XIV*, p. 120.
- Université, M. S. (s.d.). Récupéré sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/generiques.html>
- Vidal. (2019, 11 19). *Vidal.fr*. Consulté le 12 février 2020, sur [https://www.vidal.fr/actualites/23984/prescription\\_medicamenteuse\\_de\\_nouvelles\\_regles\\_pour\\_le\\_non\\_substituable/](https://www.vidal.fr/actualites/23984/prescription_medicamenteuse_de_nouvelles_regles_pour_le_non_substituable/)
- VIDAL. (2020, 04 21). *Eurekasante.vidal.fr*. Récupéré sur <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp2391-FENOFIBRATE-MYLAN-comprime.html>
- Wood-Baker, R., Reid, D., Robinson, A., & Walters, E. (2012, Juillet). Clinical trial of community nurse mentoring to improve self-management in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulm*.



Yacoub, N. L. (2010, Juin 18). Propriété intellectuelle et innovation de la concurrence globale. *Innovations*.

## VI. Annexes

### Annexe 1 :

Biodisponibilité et bioéquivalence (Agence nationale de sécurité des médicaments, 2016 ; Agence nationale de sécurité des médicaments, 2017)

Qu'est-ce que la biodisponibilité et la bioéquivalence ?

La mise sur le marché d'un médicament générique doit répondre à différentes exigences.

#### **« Exigences pour l'AMM d'une spécialité générique**

*Comme pour tout médicament, un médicament générique doit faire l'objet, avant sa commercialisation, d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'ANSM au terme d'une évaluation de données permettant de garantir la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité d'emploi.*

*Le dossier pharmaceutique générique doit réunir tous les éléments permettant de justifier de la qualité du médicament (origine et spécifications des matières premières, méthodes de fabrication et de contrôle du produit fini), la reproductibilité de cette qualité d'un lot à l'autre (validation des méthodes de fabrication et de contrôle) et le maintien de cette qualité au cours du temps (études de stabilité). En outre, le dossier pharmaceutique du médicament générique doit justifier de la similarité du médicament générique à la spécialité de référence (par des études comparatives des compositions, des caractéristiques physico-chimiques, et pharmaco techniques).*

*Les critères de pureté des matières premières et les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle sont définis par la Pharmacopée sous forme de monographies. Le rôle de la Pharmacopée est de participer à la protection de la santé publique en élaborant des spécifications communes et reconnues pour les matières premières à usage pharmaceutique.*

*La Pharmacopée constitue un référentiel scientifique opposable régulièrement mis à jour.*

*Les dossiers pharmaceutiques des spécialités génériques sont soumis aux mêmes degrés d'exigences et de précisions que ceux des spécialités de référence.*

*Si pour une spécialité de référence, le dossier d'AMM doit être « complet » (article R. 5121-25 du Code de la Santé Publique), comprenant notamment les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques ainsi que les résultats des essais précliniques et cliniques, le dossier d'AMM d'une spécialité générique peut être « abrégé ».*

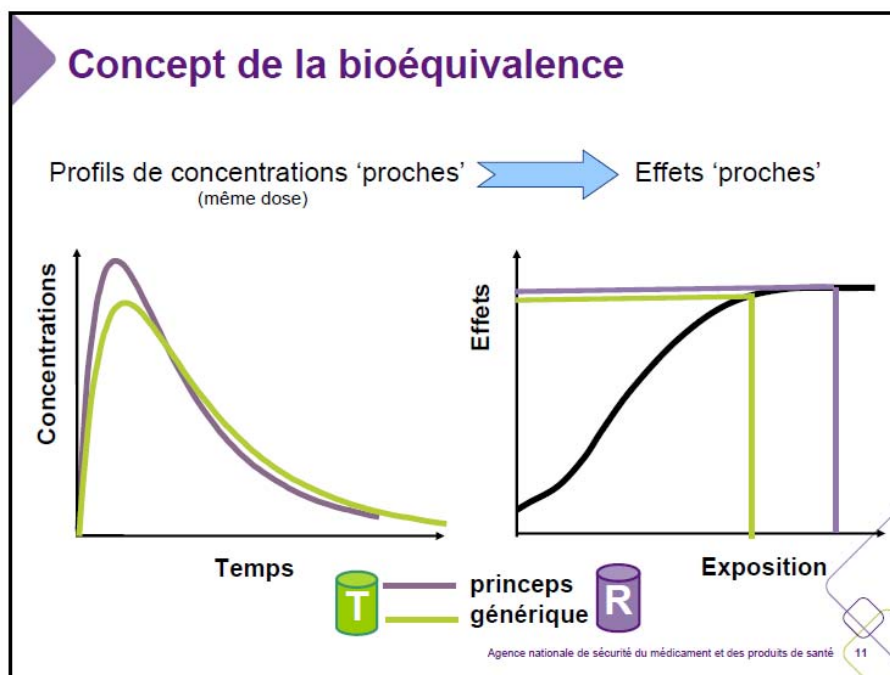
*En effet, en tenant compte de l'identité de la composition en substance active et de la forme pharmaceutique du générique par rapport à la spécialité de référence, le demandeur d'AMM d'un générique peut s'exonérer, par dérogation prévue par le Code de la Santé Publique (article R. 5121-28 1°) de la présentation d'un dossier « complet », sur la base de la soumission d'une étude de bioéquivalence\* permettant de prédire une même efficacité et la sécurité d'emploi en sus du dossier pharmaceutique décrit ci-dessus, du générique par rapport à la spécialité de référence.*

*Les modalités de l'étude de bioéquivalence sont précisément décrites dans la ligne directrice CPMP/EWP/ QWP/1401/98 révisée en date du 20 janvier 2010 intitulée « Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence », de l'Agence européenne des médicaments. »*

**Qu'est-ce que la biodisponibilité et la bioéquivalence ?**

La preuve de l'efficacité du médicament générique est apportée dans le dossier biopharmaceutique, par les données de biodisponibilité du médicament générique par rapport au médicament de référence.

La biodisponibilité décrit comment un principe actif devient disponible dans l'organisme pour produire son action thérapeutique. Elle est caractérisée par des données de pharmacocinétique c'est-à-dire par la quantité de principe actif disponible (qui atteint le sang) et la vitesse de ce processus. Ainsi pour les médicaments génériques, il faut démontrer que la biodisponibilité du médicament générique est équivalente à celle du médicament de référence. On parle alors de bioéquivalence. Si la bioéquivalence par rapport au médicament de référence est démontrée lors l'exposition à la substance active sera identique entre le médicament générique et le médicament de référence. Si l'exposition est équivalente alors l'efficacité du médicament générique (l'effet pharmacodynamique) sera identique à celle du médicament de référence (Figure).



## Comment sont réalisés les essais de biodisponibilité / bioéquivalence ?

Les protocoles d'un essai de bioéquivalence et l'interprétation de ses résultats sont décrits dans une ligne directrice de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

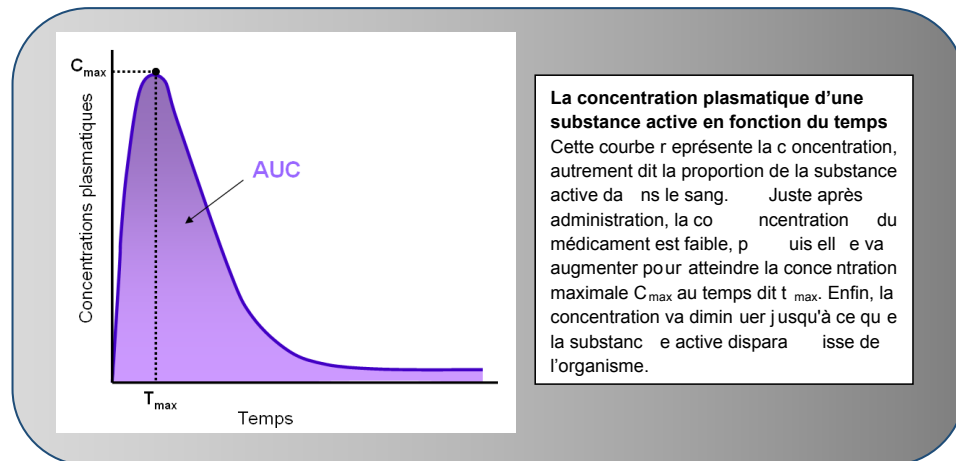
Les essais de bioéquivalence sont réalisés généralement chez des volontaires sains (en général, 12 à 36 sujets), issus d'un groupe homogène (âge, sexe, corpulence, tabagisme, alcool, ...) à qui l'on administre une dose unique de médicament générique et de médicament de référence dans des conditions standardisées (par exemple, le plus souvent à jeun). La plupart du temps, chaque sujet va recevoir successivement le médicament générique et le médicament de référence (dans un ordre défini de manière aléatoire) en respectant un temps de latence entre les deux prises (phase de 'wash-out'). Ainsi chaque patient sera son propre témoin. On parle alors d'essai croisé (cross-over).

Après l'administration du médicament, plusieurs prélèvements sanguins sont effectués avec une fréquence et une durée définies afin de déterminer la concentration plasmatique en substance active au cours du temps.

Les échantillons plasmatiques sont analysés suivant des méthodes analytiques validées.

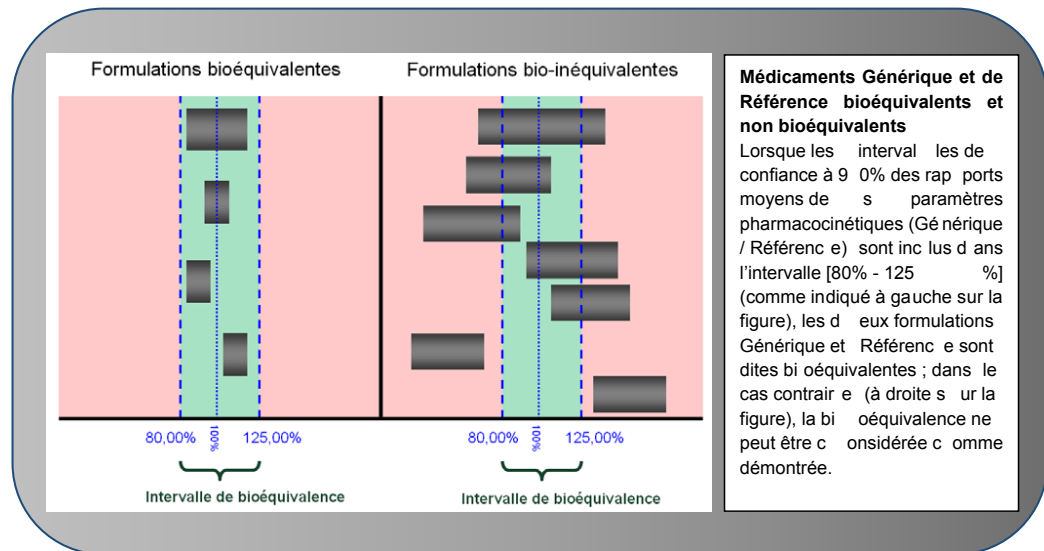
A partir de ces résultats de dosage plasmatique, des paramètres pharmacocinétiques sont déterminés pour comparer les biodisponibilités du médicament générique et du médicament de référence. Il s'agit de :

- la concentration maximale dans le plasma en principe actif atteinte (notée  $C_{max}$ ) après administration orale, au temps  $T_{max}$ , (temps de la  $C_{max}$ )
- l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en principe actif au cours du temps (notée **AUC** pour *Area Under the Curve*) qui reflète la dose totale qui a atteint la circulation générale.



Ces paramètres sont définis pour chaque volontaire, pour le médicament générique et celui de référence. Les deux courbes obtenues sont ensuite comparées. Les moyennes de l'AUC du médicament générique et du médicament de référence sont calculées. Puis le ratio générique / référence de ces moyennes avec un intervalle de confiance à 90% [IC90] est déduit. Un intervalle de

confiance de 90% signifie qu'il y a 9 chances sur 10 de trouver la valeur dans cet intervalle. Ces mêmes calculs sont réalisés pour le  $C_{max}$  et le  $T_{max}$ . La bioéquivalence est démontrée si l'intervalle de confiance à 90% du ratio générique / référence de ces valeurs se trouve entre 80% et 125%.



### Quand peut-on dire que la bioéquivalence est démontrée ?

Le médicament générique est bioéquivalent au médicament de référence quand l'intervalle de confiance du rapport des valeurs moyennes (par exemple, moyenne de l'AUC générique / moyenne de l'AUC référence) a 9 chances sur 10 d'être compris entre 80% et 125%.

Lorsque la bioéquivalence est démontrée, la variation en principe actif entre le médicament générique et le médicament de référence ne peut pas dépasser  $\pm 5\%$ . Il est essentiel de rappeler que cette variabilité, due à l'imprécision des méthodes de dosage des échantillons et à la variabilité intra et interindividuelles, n'est pas spécifique aux médicaments génériques mais est également retrouvée pour les médicaments de référence. En effet, la réglementation européenne admet une variabilité de principe actif de  $\pm 5\%$  dans le produit fini pour tous les médicaments (médicaments génériques ou de référence).

Ainsi, la différence de ces paramètres cinétiques entre un médicament générique et un médicament de référence ne varie pas plus que celles retrouvées entre différents lots de fabrication d'un même médicament de référence.

Une analyse rétrospective conduite par la FDA (Food & Drug Administration, équivalent américain de l'ANSM) sur 2070 études de bioéquivalence menées entre 1996-2007 a montré que la différence moyenne ( $\pm$  écart-type) des AUC et  $C_{max}$  entre les médicaments de référence et génériques étaient respectivement de 3,56% ( $\pm$  2,85%) et de 4,35% ( $\pm$  3,54%).

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

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

Cas particuliers : Il est à noter que l'étude de bioéquivalence n'est pas toujours nécessaire. C'est le cas par exemple, des médicaments administrés par voie intravasculaire. Dans ce cas précis, la bioéquivalence est évidente. En effet, il n'y a pas de phase d'absorption et la totalité du médicament administré est biodisponible puisque toute la dose est directement présente dans la circulation sanguine. Dans ce cas, le dossier pharmaceutique devra apporter la preuve de la similarité sur les aspects qualitatifs entre le générique et la référence.

Les cas et les conditions d'exonération sont décrits dans la ligne directrice de l'EMA citée plus haut.

## Annexe 2 :

Étude prospective des facteurs associés à l'acceptation de la substitution des génériques par les patients et leurs médecins libéraux<sup>29</sup> (Iskounen, Simoneau, & Mouly, 2018)

### Résultats

Entre décembre 2014 et août 2015, 108 patients et 73 médecins libéraux d'Île-de-France et du Nord-Pas-de-Calais ont été interrogés. Seuls 48 % des patients pensaient que l'efficacité et la sécurité des génériques étaient identiques à celles du princeps, 50 % avaient une opinion favorable et 36 % disaient accepter systématiquement la substitution. Celle-ci était plus facilement acceptée si elle était proposée par le médecin traitant (68 % des patients). L'âge, le sexe, la catégorie socioprofessionnelle et la présence d'une pathologie chronique n'étaient pas associées à l'acceptation de la substitution ( $p > 0,1$ ) contrairement à l'opinion ( $p < 0,0001$ ), la perception de l'efficacité ( $p < 0,0001$ ) et des effets secondaires ( $p = 0,0005$ ). Deux-tiers des médecins seulement substituaient plus de 50 % de leurs prescriptions, principalement en raison d'une demande du patient de ne pas substituer, pour favoriser l'observance (63,9 %). Ces résultats étaient à mettre en parallèle avec une faible prescription en Dénomination Commune Internationale. Aucun facteur prédictif de la substitution chez les médecins n'a été identifié.

En conclusion, l'acceptation de la substitution n'était pas influencée de la même façon chez les médecins et leurs patients. Seule l'opinion était un facteur indépendamment associé à l'acceptation de la substitution par les patients, justifiant le renforcement des campagnes d'information auprès de ces derniers.

La plupart des copies présentent les mêmes excipients que les princeps. Du coup, lorsqu'ils constatent un changement dans leur état de santé, ils sont prompts à accuser les génériques même si aucune affaire n'a pour l'instant permis de montrer de véritable dangerosité ou moindre efficacité de ces produits. Enfin, pour ce qui est des génériques dont les excipients



différent de ceux des princeps, aucune étude de pharmacovigilance n'a montré à ce jour de problème d'ampleur. Des allergies sont possibles, bien sûr, mais dans ce cas les patients qui se savent allergiques à certaines substances et les professionnels de santé qui les prennent en charge sont très vigilants.

En doutant de l'efficacité ou de la sécurité des génériques, certains patients peuvent contribuer à diminuer cette efficacité ou cette sécurité, ce que l'on appelle l'effet *nocebo* (*placebo* négatif). Et puis, certains patients sont fortement attachés à leur traitement, que ce soit pour des raisons pratiques (comme les personnes âgées habituées à repérer leur traitement en fonction de la couleur de leurs boîtes ou de leurs comprimés) ou pour des raisons psychiques (avec l'effet *placebo* qui est très fort, notamment pour les psychotropes). Pour ces personnes, le problème n'est pas le générique en tant que tel mais la substitution, c'est-à-dire le changement d'un traitement autour duquel ils ont construit leur gestion quotidienne de la maladie. Plus globalement, la substitution met à l'épreuve la confiance des patients dans les professionnels de santé (faut-il plutôt faire confiance à son médecin ou à son pharmacien ?), dans l'industrie pharmaceutique ou encore dans l'Agence du médicament, des institutions qui ont été remises en cause dans une série d'affaires récentes : Médiator®, pilules de troisième génération, prothèses mammaires PIP, Lévothyrox®... Rassurer les patients, et certains professionnels de santé, sur la qualité des génériques reste un véritable challenge.

## Annexe 3 :

### Étude sur les médicaments génériques<sup>39</sup> (Baskaralingam, et al., 2018)

UNIL, Faculté de biologie et de médecine, 3e année de médecine

Module B3.6 – Immersion communautaire

Abstract- Groupe n°33

#### **Les médicaments génériques**

Abarna Baskaralingam, Andrea Bozinov, Tommaso Comodo, Andrea Fontana, David Marguerat, Valentine Verdan.

##### *Introduction*

Il est inéluctable que la question des médicaments génériques a pris une place prépondérante dans notre système de santé actuel, notamment par l'augmentation des coûts de la santé liée au vieillissement de la population et aux avancées médico-techniques (2). Selon le dernier rapport de l'Office Fédérale de la Statistique (OFS), pour l'année 2016, les coûts de la santé s'élèveraient à 12,2% du Produit Intérieur Brut (PIB) (3). De ce fait, nous ne pouvons y rester insensible que l'on soit médecin, pharmacien ou d'autant plus en tant que patient.

D'après une étude effectuée en Suisse, le taux de substitution se monterait à 30% (4). Ce taux relativement faible pourrait s'expliquer chez les médecins par leur réticence à prescrire des médicaments génériques à leur patientèle ayant des caractéristiques comme un âge avancé, prenant de nombreux médicaments ou ayant des maladies chroniques (5).

Les études en Suisse sur les facteurs qui induisent la prescription/prise de médicaments génériques restent faibles. Toutefois, il apparaît clairement que de nombreux déterminants sont susceptibles d'entrer en jeu auprès de nombreux acteurs entre la mise sur le marché d'un générique et la prise du médicament par un patient.

C'est pourquoi nous avons voulu porter notre question de recherche sur les « Facteurs influençant le choix entre le princeps ou le générique de la prescription à la prise du médicament ». Les objectifs de cette recherche sont d'identifier les facteurs influençant la prescription/prise du médicament princeps ou générique chez différents protagonistes, d'évaluer l'importance de ces facteurs dans les pratiques de ces acteurs et d'identifier les caractéristiques individuelles socio-démographiques influençant la préférence pour le princeps ou le générique. Nous proposerons aussi un outil promotionnel en fonction des résultats obtenus suite aux entretiens avec les différents acteurs du système de santé.

##### *Méthode*

Nous avons mené notre étude avec la méthode des entretiens semi-structurés. Nous avons interrogé différents acteurs du système de santé, soit 7 médecins de premier recours, 4 pharmaciens et un expert de Swissmedic et membre de la Commission Fédérale des Médicaments (CFM). Nos démarches pour rencontrer un représentant d'une assurance maladie sont restées sans réponse. Afin d'élargir notre échantillonnage, nous avons également souhaité récolter des informations auprès de la population avec la méthode du questionnaire. Cette approche quantitative auprès des clients de pharmacie permettait de préserver l'anonymat des répondants. Relevons qu'aucune question sur la maladie ne leur a été posée. Notre étude s'est finalement basée sur la littérature (revues scientifiques, documentaires, sites de la Confédération, thèses, etc.).

##### *Résultats*

Concernant les facteurs influençant la prescription de médicaments génériques par les médecins généralistes, nos différentes interviews ont révélées que tous les médecins prescrivaient des génériques lorsque le choix était possible, c'est-à-dire que le princeps est disponible sous forme de générique. « C'est l'OFSP qui choisit de mettre un générique sur le marché et sur la LS (médicaments remboursés) via les données du médicament en comparant la concentration plasmatique du princeps et du générique chez un même patient sain [...] Tous les médicaments sont généricables, mais il existe une certaine limite pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. » (Un expert Swissmedic et membre de la Commission Fédérale des Médicaments). Cependant, 6/7 ont admis avoir spécifiquement utilisé le timbre « ne peut pas être remplacé par un médicament générique » dans les cas de patients ayant des traitements médicamenteux complexes dans le but d'éviter une confusion médicamenteuse par le patient. Cependant, aucun des médecins n'a eu affaire à des plaintes de la part de leurs patients ayant eu des substitutions concernant d'éventuels effets indésirables. De plus, la totalité des médecins interrogés affirmèrent que les patients refusant la prise d'un générique sont une infime minorité de leur patientèle totale. Toutefois, 5/7 médecins remarquent que ceux refusant les génériques sont des patients âgés (65+) ; souffrant de maladies au décours chronique et étant habitué à la prise de l'original depuis plusieurs années (4/7 des médecins). Une caractéristique particulière non-exposée dans d'autres études que 4/7 médecins ont relevé était que la personnalité méfiante voire paranoïaque du patient pouvait induire un refus du générique par celui-ci.

En termes d'informations sur les génériques, les médecins sont avisés principalement par les délégués médicaux : 5/7 des médecins jugeaient ces informations utiles et suffisantes dans le cadre de leur pratique médicale. De manière générale, tous les médecins interrogés font confiance aux médicaments. A l'instar des médecins, 3/4 des pharmaciens interrogés confirmaient que leur clientèle jeune était plus encline à accepter la substitution. Mais l'ensemble des pharmaciens affirment que le facteur le plus prépondérant rendant difficile la substitution était la classe thérapeutique. « Les opioïdes, antiépileptiques, immunosuppresseurs [...] Si on souhaite prescrire un générique qui a une marge thérapeutique étroite, il faut refaire des contrôles comme les prises de sang pour contrôler les taux

*plasmiques.* » (Un expert Swissmedic). Cependant, tous sont également d'accord sur le fait que les clients acceptent plus facilement le générique que par le passé et notamment depuis l'introduction en 2001 de l'article 52a sur le droit de substitution de la LAMa. Comme pour les médecins interviewés, les pharmaciens confirment que l'avantage principal est la baisse des coûts de la santé.

Notre questionnaire a été complété par 62 clients de pharmacie, majoritairement de sexe féminin (64.5%) et généralement âgés entre 18 et 50 ans avec un bon niveau de formation. Il en est ressorti que plus de la moitié des personnes pour chaque tranche d'âge disaient connaître la différence entre un générique et son princeps hormis dans la tranche d'âge des 0-17 ans qui se situe en-dessous des 50%. Toutefois, lorsqu'on analyse parmi la catégorie d'âge des +50 ans qui ont été 100% à dire connaître la différence, nous avons pu constater que seul 38,46% ne connaissaient que réellement la différence effective. Aucune relation n'a pu être établie avec le niveau de formation. D'autre part, à la question « Avez-vous déjà refusé la substitution de l'original par le générique ? » nous avons constaté un clivage entre les tranches d'âges : les jeunes n'ont que rarement refusé un générique alors que dans la tranche des 31-50 ans et des +50 ans on frôle le 50/50 et même plus que 50% de « oui », respectivement.

#### *Discussion*

Nous constatons que la population n'est que partiellement informée concernant les génériques. Durant ce travail, nous avons mis en évidence plusieurs facteurs principaux qui influencent la prescription/prise des génériques ; tout d'abord au niveau des autorités, il existe beaucoup de conflits d'intérêts politiques qui sont présents en Suisse.

« Dans la commission Fédérale des Médicaments, il existe des conflits d'intérêts énormes [ ] Conflits d'intérêts oui, mais pas au niveau de Swissmedic, plutôt en amont, au niveau politique par les lobbys très actifs sous la Coupole qui définissent les règles que doivent suivre l'OFSP et Swissmedic. » (Un expert Swissmedic). En ce qui concerne les médecins, nous ne constatons pas d'opposition à la prescription du générique sauf dans des cas particuliers.

Toutefois, il existe une différence entre la littérature et nos données d'entretiens. Il n'y a pas de manque d'information chez les médecins interviewés, *a contrario* dans la littérature, les médecins disent vouloir avoir plus d'informations de la part des délégués médicaux. Ce biais pourrait s'expliquer par notre échantillon non-exhaustif.

Par nos questionnaires, nous observons qu'une minorité de personnes âgées connaît réellement la différence effective entre générique et princeps. En effet, on constate davantage de représentations erronées chez les aînés. Les jeunes comme les âgés pourraient être une population cible pour promouvoir l'utilisation des génériques. Si des apports d'informations en plus paraissent adéquats auprès de la population jeune, un véritable effort de déconstruction des éventuelles fausses croyances devrait être adressé envers les personnes âgées. Notre étude présente quelques limitations : nous n'avons pas exploité tous les items de notre questionnaire (revenus), celui-ci a un échantillon pas forcément représentatif (faible taux de participation des personnes âgées) et nous n'avons pas différencié les classes de médicaments pour des raisons d'éthique.

Comme perspectives d'avenir, des mesures au niveau des autorités peuvent être prises « L'OFSP pourrait prendre des mesures avec les assurances, de sorte que celles-ci ne remboursent que les génériques, ce qui se fait déjà en France. » (Un expert Swissmedic). Nous pouvons aussi proposer plus d'informations pour les médecins (formation continue), mais surtout de la part des médecins aux patients. Il faudrait sensibiliser les pharmaciens à la question du générique en les informant plus précisément sur le type de réticences existant dans le public, et/ou cibler la population jeune (qui ont des idées moins arrêtées sur les génériques que la population plus âgée). Selon nous, une des solutions les plus efficaces serait une information complète et systématique de la part des médecins à leurs patients en complément de mesures structurelles comme le remboursement exclusivement des génériques. En conclusion, il ne faut pas agir qu'au niveau des patients, mais bien à chaque niveau des acteurs du système de santé.

Entretiens :

Entretien n°1

Femme, 68 ans, patiente

Introduction :

Je vous remercie grandement d'avoir accepté que je vous interview. Je suis Laura, étudiante en pharmacie et en marketing, je réalise ma thèse de fin d'étude sur l'effets de la mise sur le marché d'un médicament générique (dont la formulation a été modifiée) sur l'aspect psychologique, biologique mais aussi sur la perception envers le médicament des patients.

Je voudrais vous assurer que tout ce qui va être dit aujourd'hui entre vous et moi restera **anonyme**. Votre nom ne sera cité sous aucun prétexte.

Je voudrais aussi vous préciser qu'il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse, et que l'objectif est d'appréhender votre vision de votre pathologie. Je cherche juste à comprendre vos pensées, vos appréhensions, vos ressentis à ce sujet.

Et enfin, je me permets de vous demander si je peux enregistrer vocalement notre conversation.

Merci encore pour votre temps et pour votre aide.

## I. La pathologie/raison du traitement du patient

Tout d'abord, je voudrais avoir quelques renseignements sur l'histoire de votre pathologie, traitement longue durée.

### 1) Quelle est la raison de votre traitement ?

Dans les années 2000, on m'a découvert des nodules au niveau de la thyroïde. J'en avais plusieurs, ils n'étaient pas très importants. J'étais sous contrôle, on me faisait des prélèvements, apparemment ils n'étaient pas très inquiétants. Les années ont passé.

Avant 2011, ma TSH était élevée et justement on m'avait donné du Lévothyrox ancienne formule et si mes souvenirs sont bons c'était du 25 mg, dose faible en fait. Je l'ai pris.

En 2011, j'allais très bien je n'avais aucun problème je suis allée faire une prise de sang pour faire un contrôle général comme je fais régulièrement tous les 2-3 ans. Là on découvre que ma TSH est élevée, elle était à plus de 4 je crois (hypothyroïdie). On me fait une échographie, on trouve que j'ai un nodule qui a beaucoup grossi, vous trouverez les détails dans mon dossier (les caractéristiques du nodule, le nodule avait évolué, 3 cm de diamètre donc assez gros je crois) au cabinet du Docteur X. On a commencé à me faire des examens plus approfondis : une cytoponction écho-guidée à Grenoble qui n'a pas donné de résultats puisqu'à la sortie ils n'étaient pas capables de dire si j'avais un cancer ou pas.

A la suite de ces examens, le Dr X me conseille de me faire enlever la thyroïde pour qu'ils puissent me faire des prélèvements, parce qu'ils me faisaient des prélèvements que si j'enlevais la thyroïde, pour savoir si j'avais un cancer ou pas.

A l'époque j'avais 60 ans, je suis allée voir un chirurgien à la Timone à Marseille, le Professeur Henri, qui lui m'a dit que l'opération n'était pas urgente mais que c'était mieux de le faire à cet âge-là que d'attendre.

J'ai mon frère qui est décédé d'un cancer foudroyant en 2003, donc lorsque l'on me parle de cancer ça me terrorise. Puisqu'il existe un médicament qui me permettait de vivre sans la thyroïde je me suis fait opérer tout de suite.

A la suite de cette opération le Professeur Henri m'a prescrit le Lévothyrox. Tout s'est très bien passé, je suis retournée voir le Docteur X qui a un peu ajusté le traitement, un peu diminué je crois.

J'allais très très bien, même mieux qu'avec ma thyroïde qui ne fonctionnait pas bien.

En Mars 2012, on m'a donc enlevé la thyroïde puis ils ont analysé J'ai continué à prendre le Lévothyrox ancienne formule à des doses beaucoup plus importantes parce que je n'avais plus de thyroïde (100 et 125 mg).

En 2017, un jour je me présente à la pharmacie et on me donne une boîte de couleur différente de ce que j'avais l'habitude de voir, alors je leur dis « là vous vous trompez vous ne me donnez pas ce qu'il faut » et on me répond « si si c'est exactement la même chose, la couleur a changé mais c'est exactement la même chose », je dis « ah bon ».

En arrivant à la maison je regarde la notice, et là je m'aperçois qu'il n'y a pas que la couleur qui a changé.

- C'est-à-dire ? qu'est-ce que vous avez vu dans la « notice » ?

- Les excipients avaient changé également, et non pas que la couleur de la boîte. En voyant que les excipients avaient changé, comme j'avais deux doses du 100 et du 125 mg, le 100 je le prenais 2 jours par semaines et le 125 5 jours par semaine. Le 125 je prenais ma boîte tous les mois donc j'avais une certaine réserve, et le 100 aussi j'en avais parce que je le prenais que de temps en temps donc j'avais 2 ou 3 boîtes d'avance parce que je préfère prévenir que guérir donc je fais toujours attention.

J'ai alors continué à prendre l'ancienne formule, comme je ne sais pas ce que c'est que ce truc, je vais continuer à prendre l'ancienne formule. J'ai continué l'ancienne formule et je ne suis plus aller chercher de nouvelle formule en pharmacie.

Au mois de Juin ou Juillet, les gens, sur internet oui parce que je regarde internet, il a commencé à y avoir je commence à voir apparaître les gens qui ont des problèmes avec la nouvelle formule du Lévothyrox.

- Donc jusqu'à ce jour vous n'avez jamais pris la nouvelle formule ?
- Donc jusqu'en Novembre 2017, j'ai toujours pris l'ancienne formule, mais bon mon stock Lévothyrox ancienne formule s'épuise. Comme ils disaient qu'ils ne reviendraient pas à l'ancienne formule je me suis dit de toute façon il faut sauter le pas.

En novembre 2017, j'ai dit au Docteur X de me changer parce que j'avais plus que du 125 mg, je n'avais plus de 100 mg donc je faisais  $\frac{3}{4}$  de 125 enfin bref. J'allais quand même très bien, ma TSH était toujours à 1 et quelques, c'était toujours très bien.

Le docteur me dit on va essayer la nouvelle formule.

Premier cachet je commence à avoir un mal à l'estomac abominable, et mal au ventre. Je n'ai pas attendu 15 jours pour avoir mal.

- Est-ce que vous pensez que c'est parce que vous n'aviez pas confiance dans le médicament ou c'est vraiment le médicament lui-même ?
- Je pense que c'est le médicament. J'avais un mal à l'estomac, on aurait dit qu'on me perçait l'estomac, et un moment après j'avais mal au ventre.

Tout le monde disait, enfin non pas tout le monde, mais on disait oui mais il faut persister, il faut continuer à la prendre de façon à s'y habituer etc etc. J'ai persisté à prendre mon Lévothyrox nouvelle formule.

En Décembre j'ai commencé à avoir des problèmes, au début j'avais que mal à l'estomac ensuite j'avais envie de vomir. Chez moi je ne faisais plus rien, même pas mon ménage, j'étais une loque alors que je suis une personne très active qui fait beaucoup de marche. J'ai un jardin avec des fleurs, j'ai un jardin potager. J'ai passé ma vie dans les bureaux et maintenant je suis tout le temps dehors. Donc là j'étais sur ma chaise, même pas je faisais mon ménage, même pas j'avais envie de faire ma toilette, enfin voilà je suis tombée dans un état abominable. J'ai insisté, je l'ai encore pris jusqu'en Janvier 2018.

En Janvier j'ai commencé à avoir d'autres problèmes c'est-à-dire que je buvais pas mal mais je n'urinais plus et je n'allais plus à la selle non plus, j'y allais une fois tous les 5 jours. Là j'ai commencé à prendre peur. Le Docteur X m'avait bien dit si vous avez des problèmes reprenez votre ancienne formule puisque vous en avez encore donc j'ai eu peur de me retrouver avec une occlusion intestinale alors que je n'avais pas de problèmes de reins je n'en ai jamais eu de ma vie. Je me suis dit maintenant stop je ne prends plus ce médicament.



- Vous n'aviez jamais eu de problèmes de transit de manière générale ?
- Non.

Avant de l'arrêter je suis allée faire une prise de sang, et ma TSH avait augmenté elle était à 2,78 alors qu'elle était à 1,37-1,40. Je suis retombée à mon ancienne formule pendant 1 mois et demi 2 mois je ne sais plus exactement. Ma TSH est retombée à 1,27 donc je ne voulais plus entendre parler de ce médicament parce que je n'étais pas bien.

En Mars, j'ai essayé L-thyroxine celui de Sanofi, alors là ça a été la catastrophe, je me suis mise à transpirer à transpirer à transpirer, insomnies, j'étais abominablement fatiguée. Je l'ai pris 2 mois je crois. J'ai fait une prise de sang TSH 0,33, là elle avait beaucoup baissé.

Fin Juin, début Juillet ils avaient déjà sorti depuis quelques mois le Tcaps qui n'a pas d'excipients quasiment. Le Docteur X on va essayer plutôt ce médicament car il n'y a quasiment pas d'excipients. L'ennui c'est qu'il n'est pas remboursé par la sécurité sociale, pour le moment j'ai les moyens de me le payer on verra par la suite. Là j'ai encore eu des problèmes parce que la TSH a encore baissé, je suis passée à 0,08 – 0,04, chaque fois le docteur a essayé de baisser mais ce n'est pas évident. Là je suis à 0,72. Apparemment il me faut une TSH basse, aux alentours de 1.

Là ça ne va pas trop mal. Je suis toujours sous Tcaps, le docteur m'a dit de choisir si je diminuais le dosage ou non, je lui ai dit que je préférerais attendre encore un peu parce que comme j'étais très très basse que c'est un peu remonté, il ne faut peut-être pas aussi changer trop trop souvent. Je vais rester encore 6 mois à ce dosage, 100 mg tous les jours. Ensuite je verrai si ça stabilise, alors peut-être que je réduirais un petit peu pour arriver aux alentours de 1, mais d'abord il faut que ça se stabilise.

- Vous avez plutôt une bonne gestion de votre maladie ? Vous semblez très au courant, très précise dans les dosages de votre TSH, les dates...
- Oui, j'ai encore toute ma tête vous voyez, je suis une personne qui suit beaucoup de choses. J'essaye de m'informer, de suivre etc. J'ai le temps de le faire maintenant. Dans ma vie professionnelle je faisais du commissariat au compte j'étais cadre donc j'étais obligée d'être quelqu'un de très rigoureux ça explique aussi le fait que je sois encore rigoureuse aujourd'hui.
- Qu'est-ce que vous entendez par une maîtrise de votre pathologie ? Qu'est-ce que ça vous évoque ?
- C'est être capable de savoir si ce que vous faites va dans le bon sens ou non.
- Comment vous percevez-vous par rapport à votre professionnel de santé ? (Infantilisé, 50-50...)

Oh non, j'écoute ce qu'elle me dit si je suis d'accord je suis d'accord, si je ne suis pas d'accord je ne suis pas d'accord. Je ne suis pas quelqu'un de soumis. Bien sûr je me sens inférieur quand elle me dit un truc, le jour où elle m'a dit il faut vous enlever la thyroïde elle a tout de suite compris que je n'en avais pas vraiment envie mais bon après il faut se raisonner, il faut réfléchir. Elle a quand même plus de connaissances dans le domaine que moi. Je lui fais confiance, c'est quelqu'un qui écoute, qui n'impose pas son point de vue, elle vous dit ce qu'elle pense, puis à vous de juger de décider. Je l'aime bien Madame X.

- Que pensez-vous du médicament générique de manière générale ? J'ai bien entendu votre expérience avec ce médicament-là, maintenant comment allez-vous réagir si on vous propose un médicament générique en pharmacie ?
- Je vais réagir, si je vais voir un médecin, je fais confiance au médecin. Si le médecin me prescrit telle chose moi je demande d'avoir ce que le médecin m'a prescrit. Si le médecin ne marque pas « substituable » je trouve qu'il est anormal que on nous substitue notre médicament, c'est pas que je veux dire que le pharmacien est un idiot mais si je vais voir le médecin c'est que j'ai confiance dans ce médecin.
- à ce moment de la conversation je fais un aparté sur l'obligation de substitution du pharmacien en officine lorsque la mention « non substituable » n'est pas écrite à la main en capitale sur l'ordonnance. Je souligne le fait que ce n'est pas parce que le médecin a écrit le nom de la molécule en DCI qu'il n'est pas d'accord avec la substitution réalisée par le pharmacien.

Donc quand on vous prescrit une molécule sur ordonnance vous n'aimez pas que la molécule dispensée ait un nom différent ?

- Non je n'aime pas trop que l'on modifie ce que le médecin a marqué.
- Comment votre professionnel de santé vous a-t-il informé de ce passage de l'ancienne à la nouvelle formule du Lévothyrox ?
- Quand j'y suis allée j'étais déjà très informée, donc elle n'a pas eu besoin de m'informer.

- En fait vous l'avez appris le jour où on vous la substitué à l'officine ?
  - Oui voilà, le jour où j'ai vu la boîte j'ai commencé à m'interroger puis j'ai cherché sur internet. Et après j'ai suivi sur internet ce qu'il se passait.
  - Est-ce que vous auriez voulu que ça se passe différemment ?
  - Oui certes mais ça n'aurait pas changé le problème quant à la tolérance ou l'intolérance de ce nouveau médicament. C'était la moindre des choses de nous prévenir ça aurait été quand même mieux, c'était la moindre des corrections de nous prévenir que le médicament avait changé. Maintenant ce que je reproche c'est que ça a été fait de façon tellement cavalière que même au niveau des autorités l'ANSM ou je ne sais pas trop quoi comment vous l'appellez...
  - Oui l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé.
  - ... Même à ce niveau-là la ministre de santé Madame Buzyn ils sont un peu dépassés, c'est anormal.
  - Qu'est-ce que vous entendez par dépassés ?
  - Quand on leur a demandé plein d'analyses, de renseignements au sujet de ce médicament, ma foi ils étaient incapables de les fournir.
- Je pense que c'est une affaire tout à fait commerciale, qu'il a été peut-être demandé au laboratoire Merck de voir parce que le médicament manquait de stabilité dans le temps.
- Je pense que le laboratoire a ensuite a fait ce qu'il avait bien envie de faire, c'est-à-dire

de modifier son médicament pour pouvoir l'exporter en Chine ou je ne sais trop où sans se soucier forcément des retombées sur les patients.

On a vite mis ça comme ça, passé ça sous silence. Avec l'ancienne formule il y a quand même beaucoup moins de personnes qui ont eu des problèmes, bien sûr il ne peut pas y en avoir 0 c'est pas possible, mais le nombre est quand même largement inférieur au nombre de ceux qui ont des problèmes avec la nouvelle formule.

Et ce n'est pas dans la tête, il ne faut pas dire que c'est parce qu'on nous a donné un nouveau comprimé qu'on est malade, c'est tout simplement pour ne pas d'occuper des gens qui ont des problèmes. Ce n'est pas dans notre tête, pas du tout. Il me semble que j'avais lu que tous les excipients de la nouvelle formule étaient des excipients chimiques, l'ancienne formule c'était avec du lactose, peut-être que le lactose n'était pas un excipient chimique et qu'on supporte mieux les excipients naturels. Dans l'ancienne formule y'avait du lactose monohydraté, de l'amidon de maïs je pense que ce sont des composés qui ne sont pas chimiques mais plus naturels.

- Avez-vous perdu confiance en votre traitement, Et/ou votre prescripteur, Et/ou le système de santé en France, Et/ou le laboratoire producteur ?

Si oui, pourquoi ?

- Oui, je suis très méfiante. Quand on voit ce qu'on est capable de nous faire avaler.
- ça c'est depuis ce qu'il vous ait arrivé ?
- Ben oui, moi je n'ai jamais été malade alors j'ai jamais trop pris de médicament.
- Pour les futures substitutions en officine comment vous allez réagir ?

- Toute façon je m'adapterai, je n'ai pas le choix, mais je fais quand même attention, si je connais bien la boîte, je fais attention à ce que je prends. Maintenant si c'est quelque chose que je prends peu souvent, je prendrai ce que l'on me donne je n'aurai pas le choix. Il faut bien se soigner.
  
- Par exemple si on ne vous donne pas la boîte jaune doliprane mais du paracétamol, comment vous réagissez ?
  
- Je poserai la question si ça a le même effet et je partirai avec ce qu'on m'a donné.
  
- Donc maintenant vous continuez sous Tcaps et ça se passe bien ?
  
- Oui pour le moment ça va, je refais surface. Je reprends mes activités tant que je pourrais me payer mon médicament je me le payerai. Je préfère le payer et être en état plus que d'être un légume et remboursée par la sécurité sociale (12 euros la boîte pour 1 mois). C'est quand même malheureux que vous deviez prendre un médicament si vous voulez vivre et qu'il ne soit pas remboursé par la sécurité sociale.

### Conclusion de l'entretien :

- Nous arrivons à la fin de l'entretien.

Avez-vous de plus amples questions, ou d'autres commentaires ?

- Je trouve quand même bizarre que dans les années 2012, à ce moment je ne suivais pas trop l'actualité parce que je n'étais pas trop concernée je prenais seulement 1 Lévothyrox par jour, la France avait interdit les génériques concernant le Lévothyrox parce qu'ils n'étaient pas stables et aujourd'hui on met sur le marché que des génériques quasiment alors je trouve ça un peu bizarre. Avant les génériques c'était pas bon et maintenant c'est bon. On se retrouve quand même face à un problème insurmontable parce que les gens ne le supportent pas. Nous sommes vraiment des pions sur un échiquier. Ils ont le couteau sous la gorge donc ils font un peu n'importe quoi.
- Souhaitez-vous que je vous tienne au courant des résultats de ma thèse ?
- Oui ça me ferait plaisir de connaître vos résultats. C'est très volontiers que je vous réponde, il faut aider les jeunes, on l'a été.
- Merci beaucoup du temps que vous m'avez accordé, c'est grâce à votre participation que je peux mener à bien ma thèse.

Information du participant :

1. Lieu de rdv : entretien téléphonique
2. Date de rdv : 27 Février 2019
3. Âge : 68 ans
4. CSP : retraitée, ancienne cadre.
5. Pathologie ou sujet du traitement : Hypothyroïdie puis ablation de la thyroïde
6. Médicament princeps : Lévothyrox ancienne formule, Nouvelle formule, L-thyroxine, Tcaps.



Entretien n°2

*Femme*, 51 ans, patiente

Je vous remercie grandement d'avoir accepté que je vous interview. Je suis Laura, étudiante en pharmacie et en marketing, je réalise ma thèse de fin d'étude sur l'effets de la mise sur le marché d'un médicament générique (dont la formulation a été modifiée) sur l'aspect psychologique, biologique mais aussi sur la perception envers le médicament des patients.

Je voudrais vous assurer que tout ce qui va être dit aujourd'hui entre vous et moi restera **anonyme**. Votre nom ne sera cité sous aucun prétexte.

Je voudrais aussi vous préciser qu'il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse, et que l'objectif est d'appréhender votre vision de votre pathologie. Je cherche juste à comprendre vos pensées, vos appréhensions, vos ressentis à ce sujet.

Et enfin, je me permets de vous demander si je peux enregistrer vocalement notre conversation.

Est-ce que je peux avoir accès chez Madame X à votre dossier Patient ?

- Madame 51 ans :

Oui oui pas de problème

- Tout d'abord, je voudrais avoir quelques renseignements sur l'histoire de votre pathologie, pourquoi vous prenez votre traitement ?

- Madame 51 ans :

En fait je me suis fait enlever l'intégralité de la thyroïde en Juillet 2017, j'avais des nodules et ils étaient irrigués donc il fallait opérer. Ma maman a eu un cancer de la thyroïde donc il y avait des antécédents.

- Moi : Avant l'opération vous aviez un traitement ?

- Madame 51 ans : Non, je ne prenais rien avant l'opération. J'ai directement été traitée par la nouvelle formule du Lévothyrox que je n'ai pas supporté.

- Madame 51 ans :

J'ai tout de suite perdu beaucoup de cheveux, bon là sans vous mentir avec le Thyrofix que je prends actuellement j'en perds également. Par suite de l'opération j'ai eu une hypocalcémie, est-ce que ça a causé également la perte des cheveux également je ne sais pas. Avant j'avais une « tignasse » maintenant je sens mon crâne donc ça me fait bizarre. J'ai aussi eu des palpitations cardiaques, c'est surtout ça qui me stressait. Au début on a mis ça sur le dos du calcium, puis finalement le calcium est remonté et ça a continué. Les palpitations c'était le plus inquiétant et j'avais également des démangeaisons sur le tout corps, après je me suis dit j'ai certainement besoin d'un temps d'adaptation. Et c'est par rapport aux palpitations que nous avons changé le traitement.

- Moi : Donc au quotidien comment vous le viviez ?

- Madame 51 ans :

J'avais des palpitations tous les jours ou tous les deux jours, j'étais mal, les cheveux au quotidien, les chutes de cheveux pareil en soirée davantage parce que souvent la journée on est occupé. J'ai vraiment voulu changer pour les palpitations.

- Moi : Si je vous demande comment vous gérez votre maladie au quotidien vous me diriez quoi ?

- Madame 51 ans :

Je suis plutôt positive, après c'est vrai que c'est contraignant parce qu'il faut toujours prendre les cachets mais on n'a guère le choix. Le souci est de gérer, un médicament un jour il peut ne plus être sur le marché c'est surtout ça. On prend quelque chose mais demain on ne sait pas si on continuera avec ça.

- Moi : Maintenant, qu'est-ce que vous entendez par une maîtrise de votre pathologie ?

- Madame S. 51 ans :

D'arriver à traiter notre pathologie de la façon dont on voudrait qu'elle le soit, je ne sais pas.

- Moi : D'accord très bien, c'est une réponse personnelle il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse. Et comment vous vous percevez par rapport à votre professionnel de santé, donc ici on parle de votre endocrinologue mais ça peut être toute autre relation avec un médecin, votre médecin généraliste par exemple ?

- Madame 51 ans :

Ça va, surtout avec l'endocrinologue le docteur X c'est un régal. Après même avec les autres médecins j'ai une bonne relation. Je ne suis pas médecin je ne vais pas prendre leur place, chacun à sa place, mais je n'ai jamais eu de souci. On trouve nos réponses.

- Moi : Maintenant avec le Thyrofix comment ça se passe ?

- Madame 51 ans :

Tout va bien, nettement mieux, sauf la chute des cheveux qui continue.

- Moi : Votre TSH est stabilisée ?
- Madame 51 ans :

Oui oui, je dois refaire des examens demain, mais normalement c'est tout bon.

- Moi : De manière plus générale, le médicament générique qu'est-ce que vous en pensez ?
- Madame 51 ans :

De tous les médicaments génériques ?

- Moi : Oui le médicament générique au sens large.
- Madame 51 ans :

Je ne connais pas les molécules, la différence entre les génériques ou pas, mais chaque fois qu'on a eu pris des génériques parce que je m'occupe également du traitement de mes enfants qui ont aussi des problèmes de santé, on a été déçus. Il y a des génériques on a l'impression qu'ils ne servent à rien, ça n'a pas du tout le même effet. Par exemple j'ai des enfants qui prennent de l'Apranax pour des rhumatismes, l'arthrite juvénile. Le générique n'agissait pas pareil du tout.

- Moi : est-ce que vous avez eu d'abord le premier médicament commercialisé (princeps) puis le générique ?
- Madame 51 ans :

Oui on a essayé les deux, j'ai les deux dans les placards. Quand je n'ai plus l'Apranax après il faut que je réclame.

- Moi : Comment vous pouvez dire que ça ne fait rien ? Sur quoi vous vous appuyez ?

- Madame 51 ans :

On voit que les douleurs ne cessent pas, pourtant eux ils n'en savent rien de ce que je leur donne. Ce n'est pas une histoire, pour eux il n'y a pas de différence dans le sens où ils ne voient pas ce que je leur donne.

De manière générale, je ne suis pas satisfaite des génériques. Maintenant, j'en prends quand on me donne des génériques en pharmacie je les prends quand même. J'ai eu des antibiotiques en génériques et ensuite on a repris les antibiotiques (princeps) de base, pour mes dents j'ai eu des gros problèmes dentaires et bien pareil j'ai pris le générique et puis après j'ai été sous antibiotiques pendant 3 mois parce que ça n'a pas suffi.

En général je préfère prendre l'original.

- Moi : Comment vous avez été mis au courant du passage princeps générique, que ça soit pour vous ou pour vos enfants ?

- Madame 51 ans :

Ah je ne sais pas, maintenant en pharmacie on me donne les génériques, donc je le prends.

Et si je vois que ça ne suffit pas, parce que suivant les rhumatos on n'a pas les mêmes. A part pour l'Apranax, au niveau des antibiotiques par exemple je ne suis pas difficile je prends ce que l'on me donne.

- Moi : Pour vos enfants, le rhumatologue il en dit quoi ? Il marque non-susstituable ?

- Madame 51 ans :

Oui je demande, puis maintenant à la pharmacie ils savent que nous prenons l'Apranax.

- Moi : Quel est aujourd'hui votre niveau de confiance à l'égard de :

- Votre traitement

- Et/ou votre prescripteur

- Et/ou le système de santé en France
- Et/ou le laboratoire producteur ?

- Madame 51 ans :

Non quand même on est quand même gâtés en France on a quand même du choix, mais plus sur les laboratoires plus par rapport à ça.

- Moi : Vous êtes déçue des laboratoires producteurs ?

- Madame 51 ans :

Oui, parce que je pense que c'est tout une question d'argent. Je pense qu'au niveau de la production, les médicaments sont beaucoup plus chers que ce qu'ils doivent les produire. Après un laboratoire c'est une entreprise donc voilà.

- Moi : ici je fais un aparté sur le pourquoi du médicament générique, sur le fait que le principe actif reste le même, seulement il permet aux coûts de commercialisation d'être plus faible du fait que les études ont déjà été réalisées pour le médicament princeps.

- Madame 51 ans :

Je me fais mon avis personnel. Je me dis qu'au niveau du coup que ça soit un Apranax ou un générique est-ce que finalement ce n'est pas la même chose pour eux.

- Moi : Là je re-explique le coût des études cliniques ainsi que leur longueur dans le temps.

- Madame 51 ans :

A un moment donné ces études elles ont été faites, et elles sont rentabilisées. Quand on commence à faire des médicaments génériques c'est que les premiers médicaments ont déjà fait

leur preuve et que tout a été rentabilisé. Donc au moment de produire les génériques est-ce que ce n'est pas le même coût de production. Pourquoi faire des génériques si l'original leur revient moins cher. Après je ne connais pas, je m'interroge.

Je pense qu'il y a une différence entre les premiers médicaments (princeps) et les génériques, après peut-être pas sur tous les médicaments mais du moins sur ce que j'ai testé. Après est-ce que c'est le mélange ensuite avec les excipients qu'ils rajoutent je ne sais pas.

- Moi : Ici j'explique le fait que le principe actif reste le même seuls les excipients peuvent changer et que ceux-ci n'ont pas d'activité sur l'organisme ils sont présents uniquement pour que le médicament se distribue correctement dans l'organisme.

- Madame 51 ans :

Après je ne suis pas difficile à ce point-là, si on me donne des génériques je prends les génériques. J'ai remarqué que suivant ce qu'on a je me méfierais des génériques. Là ça va, je veux dire pour moi ou pour mes enfants là un rhumatisme ce n'est pas une maladie mortelle, on supporte les douleurs plus ou moins à long terme. C'est pareil pour le Lévothyrox ou le Thyrofix qu'on ait l'un ou l'autre on a des effets secondaires, mais ça ne nous empêche pas de vivre même avec les effets secondaires. Ce que je veux dire c'est que si on n'avait pas le choix on le prendrait quand même.

On préfère prendre le médicament avec lequel on se sent le mieux.

Information du participant :

1. Lieu de rdv : entretien téléphonique
2. Date de rdv : 28 Février 2019
3. Âge : 51 ans
4. CSP : ancienne graphiste, aujourd'hui femme au foyer
5. Pathologie ou sujet du traitement : ablation de la thyroïde
6. Médicament princeps : Lévothyrox nouvelle formule, Thyrofix



Entretien n°3

Femme, 58 ans, patiente

Introduction :

Je vous remercie grandement d'avoir accepté que je vous interview. Je suis Laura, étudiante en pharmacie et en marketing, je réalise ma thèse de fin d'étude sur l'effets de la mise sur le marché d'un médicament générique (dont la formulation a été modifiée) sur l'aspect psychologique, biologique mais aussi sur la perception envers le médicament des patients.

Je voudrais vous assurer que tout ce qui va être dit aujourd'hui entre vous et moi restera **anonyme**. Votre nom ne sera cité sous aucun prétexte.

Je voudrais aussi vous préciser qu'il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse, et que l'objectif est d'appréhender votre vision de votre pathologie. Je cherche juste à comprendre vos pensées, vos appréhensions, vos ressentis à ce sujet.

Et enfin, je me permets de vous demander si je peux enregistrer vocalement notre conversation.

Merci encore pour votre temps et pour votre aide.

Est-ce que vous avez des questions ?

- Non pas spécialement, j'attends vos questions.

## I. La pathologie/raison du traitement du patient

Tout d'abord, je voudrais avoir quelques renseignements sur l'histoire de votre pathologie/traitement longue durée.

1) Quelle est votre ALD/raison de traitement long terme ?

Madame T-S (endocrinologue) m'a détecté ça, il y a plus de 10 ans, sinon je ne sais pas si je m'en serai rendue compte un jour. Je suis allée la voir pour la gynécologie et le fait que je ne grossisse pas elle s'est posée des questions j'ai fait une échographie, elle m'a palpé et elle a découvert que j'avais des micronodules. C'était vraiment par hasard et je ne me sentais pas mal du tout, je n'aurais rien deviné seule.

2) Depuis combien de temps suivez-vous ce traitement ?

Peut-être même plus de 10 ans, 15 ans je dirai.

3) Comment le vivez-vous au quotidien psychologiquement ?

Très bien, aucun effet indésirable.

4) (Empowerment) Comment gérez-vous votre maladie ?

Aucun problème, je prends mon traitement tous les jours je le sais, je le vis très bien.

5) Connaissez-vous votre pathologie ? Qu'est-ce que vous entendez par une maîtrise de votre pathologie ? Exemples ?

J'ai un peu fait des recherches, et l'endocrinologue m'a expliqué et je lui fais totalement confiance. Je ne suis pas quelqu'un qui s'intéresse aux problèmes médicaux. Si ça se passe bien je ne pose pas de question.

- 6) Comment vous percevez-vous par rapport à votre professionnel de santé ? (Infantilisé, 50-50,...)

D'égal à égal.

## II. La confiance du patient en son traitement (ancienne formule/médicament princeps)

- 1) Quel était le médicament ?

Lévothyrox ancienne formule

- 2) Avez-vous eu des effets indésirables ?

Aucun

- 3) Au niveau de vos analyses biologiques/radiologiques/cliniques y'a-t-il eu une amélioration ?

Ça fait quelques années 4-5 que je suis au même dosage 100/125 un jour sur deux.

- 4) Votre pathologie est-elle stabilisée ?

C'est stable.

III. La confiance du patient avec le médicament nouvelle formule/médicament générique

- 1) Avez-vous su que Lévothyrox® avait changé de formulation avant de le prendre?

Non

- 2) Comment l'avez-vous vécu psychologiquement ?

Très bien, il n'y a eu aucune différence. Ça m'a posé problèmes parce que j'entendais les problèmes des gens aux informations, mais je n'ai rencontré aucun problème.

J'ai aussi eu pris un générique de Lévothyrox, à la pharmacie on m'a redonné le Lévothyrox ancienne formule aux vues des infos sur le générique mais je n'ai jamais rien demandé. Y'avait des pbs avec ce générique sans rien me demander ils m'ont redonné le Lévothyrox.

La confiance du patient avec le médicament générique

- 3) Que pensez-vous du médicament générique de manière générale ?

Je les prends volontiers ça ne me pose pas de problèmes.

4) Conclusion

5) Avez-vous perdu confiance en :

- Votre traitement
- Et/ou votre prescripteur
- Et/ou le système de santé en France
- Et/ou le laboratoire producteur ?

Si oui, pourquoi ?

Envers les laboratoires il y a toujours une méfiance. Je fais entière confiance à mon médecin ensuite je ne me pose pas de questions.

Conclusion de l'entretien :

Avez-vous de plus amples questions, ou d'autres commentaires ?

Souhaitez-vous que je vous tienne au courant des résultats de ma thèse ?

- Oui je veux bien que vous me communiquiez vos résultats de recherche.

Merci beaucoup de votre participation, c'est grâce à votre participation que je peux mener à bien ma thèse.

Information du participant :

1. Lieu de rdv : appel téléphonique
2. Date de rdv : 4 Mars 2019
3. Âge : 58 ans
4. Mère au foyer
5. Pathologie ou sujet du traitement : hyperthyroïdie

Entretien n°4

Interview professionnel de santé :

26 ans, femme, infirmière

## I. Introduction

### 1) Quel est votre avis sur les médicaments génériques ?

C'est des médicaments qui sont mal-connus par les utilisateurs, les gens sont très attachés au nom du produit. Exemple du Doliprane, si on leur parle de paracétamol ils ont moins confiance alors que c'est la même chose.

Ça enrichit les laboratoires des médicaments princeps et il y a beaucoup de marketing autour de ça alors que l'on vend juste la même molécule pour soigner une pathologie.

Qu'est-ce que ça fait que les laboratoires princeps s'enrichissent en dépit des laboratoires génériques ?

Ça leur fait des parts de marchés en plus, un accroissement de leur capital, accroissement de la marge et de leur possibilité de communication sur leurs produits, conservation du monopole mais ça coûte plus cher pour le contribuable.

La santé devient une source de profit par le biais du marketing, on en oublie le but principal qui est de soigner.

Les médicaments génériques c'est aussi une question de visuel, il y a écrit paracétamol dessus et pas Doliprane et les boîtes sont globalement plus neutres.

2) Quel niveau de confiance accordez-vous au mdc générique ? Pourquoi ?

J'accorde une confiance dans les médicaments génériques dans les maladies de routine qui sont bénignes mais il est vrai que par mon expérience personnelle et professionnelle, sur la maladie chronique et notamment l'hypo-hyperthyroïdie le générique ne s'est pas avéré efficace. Le générique Lévothyroxine (laboratoire Biogaran) qui n'est à l'heure actuelle plus commercialisé était en réalité plus dosé que le médicament princeps Lévothyrox. Je vais donner l'exemple d'un patient, il ne présentait pas de signes particuliers mais le taux de TSH était trop bas sur le patient, cela aurait pu entraîner l'hypothyroïdie.

Globalement, au sein de mon service tous les médicaments princeps sont substitués par leur générique. Il n'y a pas eu, à ma connaissance, de problème d'efficacité.

La seule chose que je peux notifier c'est que lorsque le patient entre dans le service avec un historique relativement long (plus de 2 ans), nous avons la mention « Non substituable » et nous devons s'adapter même si le patient présente par exemple des troubles de la déglutition et que la L-Thyroxine en gouttes serait plus adéquate en pratique.

## II. En pratique

1) Que dites-vous aux patients réfractaires à la substitution ?

Je leur dis que c'est exactement la même molécule. Dans mon service il y a que des personnes âgées et ils sont très attachés à leurs habitudes et aux médicaments princeps. Il y en a même qui



me demande de l'Efférgan à la place du Doliprane, je m'efforce de leur expliquer que c'est la même chose.

Un autre problème se pose, quand les médecins nous reconduisent les prescriptions lorsque les patients arrivent du domicile, beaucoup de médicaments ne sont pas disponibles à l'hôpital de ce fait nous avons recours à la substitution. Exemple Crestor / rosuvastatine.

- 2) D'après vous, à quoi est dû ce penchant réfractaire des français aux médicaments génériques ?

Les français sont très accrochés à leurs habitudes, et ont peur de la nouveauté et d'autant plus une nouveauté qui coûte moins chère. La santé est un sujet très important et une source de dépenses très importantes en France, il ne s'agit pas de se soigner à moindre coût.

### III. Recommandations

- 1) Pensez-vous qu'un système adapté aux spécificités patients devrait être créé dans le cas d'échecs thérapeutiques par exemple (remboursement des princeps) ?

La santé c'est propre à chacun, une maladie comme la douleur c'est très subjectif notamment au niveau des sensations et mêmes des normes biologiques ce qui n'est pas à négliger pour une meilleure prise en charge. D'autant plus étant dans une ère de prise en charge globale cela pourrait permettre d'individualiser encore plus la prise en charge notamment dans le secteur hospitalier et de répondre plus précisément au besoin des patients.

- 2) Que faudrait-il faire pour faire évoluer les mentalités françaises au sujet des génériques ?

Pour moi c'est une question de Marketing, par exemple quand on rentre dans une pharmacie les médicaments qui sont en avant ce sont les médicaments princeps.

Il faudrait mettre en avant les médicaments génériques au même rang que les médicaments princeps.

Information du participant :

1. Lieu de rdv : GAP

2. Date de rdv : 29/04/19

3. Âge : 27 ans

4. Profession : infirmière au CHU de Grenoble service médecine polyvalente à orientation gériatrique.

Entretien n°5

Interview professionnel de santé :

55 ans, homme, patient et professionnel de santé PUI CHICAS (centre hospitalier intercommunal des alpes du sud) Gap, France

Introduction :

Je vous remercie grandement d'avoir accepté que je vous interview. Je suis Laura, étudiante en pharmacie et en marketing, je réalise ma thèse de fin d'étude sur l'effets de la mise sur le marché d'un médicament générique (dont la formulation a été modifiée) sur l'aspect psychologique, biologique mais aussi sur la perception envers le médicament des patients.

Je voudrais vous assurer que tout ce qui va être dit aujourd'hui entre vous et moi restera **anonyme**. Votre nom ne sera cité sous aucun prétexte.

Je voudrais aussi vous préciser qu'il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse, et que l'objectif est d'appréhender votre vision de votre pathologie. Je cherche juste à comprendre vos pensées, vos appréhensions, vos ressentis à ce sujet.

Et enfin, je me permets de vous demander si je peux enregistrer vocalement notre conversation.

Merci encore pour votre temps et pour votre aide.

Est-ce que vous avez des questions ?

## I. La pathologie/raison du traitement du patient

Tout d'abord, je voudrais avoir quelques renseignements sur l'histoire de votre pathologie/traitement longue durée.

### 1) Quelle est votre ALD/raison de traitement long terme ?

Nombreux nodules sur la thyroïde dont un de 25 mm ce qui amené l'endocrinologue à me dire que tôt ou tard ces nodules peuvent dégénérer et se transformer en cellules cancéreuses dont il vaut mieux vous opérer maintenant que une fois qu'elles se sont transformées ou lors que vous serez plus âgé. De ce fait j'ai eu une thyroïdectomie totale.

### 2) Depuis combien de temps suivez-vous ce traitement ?

Depuis 2014 à la suite de l'opération. Systématiquement à la suite de la chirurgie on nous prescrit du Lévothyrox parce qu'il s'agit du médicament de référence.

### 3) Comment le vivez-vous au quotidien psychologiquement ?

Aucun problème.

### 4) (Empowerment) Comment gérez-vous votre maladie ?

Je connais la pathologie et la nécessité de l'observance.

- 5) Connaissez-vous votre pathologie ? Qu'est-ce que vous entendez par une maîtrise de votre pathologie ? Exemples ?

Suivi médical régulier et observance médicamenteuse.

- 6) Comment vous percevez-vous par rapport à votre professionnel de santé ?  
(Infantilisé, 50-50...)

Avec l'endocrinologue, j'ai compris l'enjeu de l'intervention, et ensuite avec mon médecin généraliste je connais une prise en charge en toute sécurité sans appréhension.

## II. La confiance du patient en son traitement (médicament princeps)

- 1) Quel était le médicament princeps ?

Lévothyrox.

- 2) Lorsque vous étiez traité avec le princeps comment l'avez-vous vécu psychologiquement ?

Sereinement.

- 3) Avez-vous eu des effets indésirables ?

Aucun.

- 4) Au niveau de vos analyses biologiques/radiologiques/cliniques y'a-t-il eu une amélioration ?

L'ORL à la suite de la chirurgie m'a prescrit pour la première fois le Lévothyrox 100 microgrammes et le taux de TSH était un petit peu faible donc le médecin généraliste à

augmente à 112,5 microgrammes (comprimés de 25 microgrammes sécables) et ce dosage me convient puisque ma TSH est stable.

5) Votre pathologie est-elle stabilisée ?

Oui.

### III. La confiance du patient avec le médicament générique

1) Que pensez-vous du médicament générique de manière générale ?

Rien de particulier, aucune différence avec les autres médicaments.

2) Comment avez-vous vécu le passage du médicament princeps au médicament générique ?

Mon médecin généraliste m'a fait la proposition du Lévothyroxine (laboratoire Biogaran) et je n'y ai vu aucun inconvénient.

3) Avez-vous eu des effets indésirables ?

Non.

4) Au niveau de vos analyses biologiques y'a-t-il eu un changement ?

Oui, augmentation importante du taux de TSH.

5) Votre pathologie est-elle (toujours) stabilisée ?

Aux vues de la modification du taux de TSH, la décision a été prise de revenir au Lévothyrox (toujours ancienne formule).

J'ai été informé par le pharmacien à l'occasion d'un renouvellement d'ordonnance que un des deux dosages allait être la nouvelle formule.

Le 100 je l'ai eu en ancienne formule (parce qu'il m'en restait) et le 25 je l'ai eu en nouvelle formule. Je n'ai vu aucune différence.

Par la suite j'ai eu les deux dosages en nouvelle formule, toujours sans aucun problème et les analyses étaient correctes.

#### IV. Conclusion

1) Avez-vous perdu confiance en :

- Votre traitement
- Et/ou votre prescripteur
- Et/ou le système de santé en France
- Et/ou le laboratoire producteur ?

Si oui, pourquoi ?

Non pas spécialement, outre le fait que le taux de TSH a été modifié avec le générique donc avec mon médecin nous avons supposé un surdosage du médicament générique comparé au médicament princeps.

2) Dorénavant, comment vivez-vous votre pathologie dans la vie de tous les jours ?

Sans problème. J'ai été extrêmement surpris du nombre de patients qui ont manifesté des troubles.

- 3) Quel traitement prenez-vous aujourd'hui ? Continuez-vous à acheter vos médicaments en pharmacie française ou hôpitaux français ?

Lévothyrox nouvelle formule.

Conclusion de l'entretien :

Avez-vous de plus amples questions, ou d'autres commentaires ?

Souhaitez-vous que je vous tienne au courant des résultats de ma thèse ?

Merci beaucoup de votre participation, c'est grâce à votre participation que je peux mener à bien ma thèse.

Information du participant :

1. Lieu de rdv : GAP
2. Date de rdv : 29/04/19
3. Âge : 60 ans
4. Pathologie ou sujet du traitement : ablation de la thyroïde
5. Médicament princeps : Lévothyrox

J'enchaîne ici sur un entretien propre au professionnel de santé puisque cette personne est à la fois un patient et un professionnel de santé



## I. Introduction

- 1) Quel est votre avis sur les génériques ?

Favorable.

- 2) Quel niveau de confiance accordez-vous au mdc générique ? Pourquoi ?

Toute confiance.

## II. En pratique

- 1) Que dites-vous aux patients réfractaires à la substitution ?

Essayer de donner des arguments raisonnés sur le bien-fondé de ce changement.

Il y a des gens qui ont une prescription d'avant (extérieure à l'hôpital) et qui tiennent à leur médicament princeps, si celui-ci n'est pas disponible à l'hôpital il peut arriver qu'il leur soit demandé d'apporter leur traitement personnel exceptionnellement par souci d'efficacité.

- 2) D'après vous, à quoi est dû ce penchant réfractaire des français aux médicaments génériques ?

L'impression qu'on veut leur faire prendre un sous-médicament.

## III. Recommandations

- 1) Pensez-vous qu'un système adapté aux spécificités patients devrait être créé dans le cas d'échecs thérapeutiques par exemple (remboursement des princeps) ?

Dans le cas d'échec thérapeutique nous pouvons nous poser la question sur la qualité du médicament générique, de son dosage entre autres. Il pourrait être nécessaire de démontrer et de mettre en lumière d'avantage les contrôles cliniques notamment effectués sur les médicaments génériques.

Il faut prendre en compte les aspects psychologiques que peut entraîner la substitution. Dans les patients qui ont subi le changement Lévothyrox ancienne et nouvelle formule grâce aux médias, j'avais l'impression que l'aspect psychologique était exacerbé.

2) Que faudrait-il faire pour faire évoluer les mentalités françaises au sujet des génériques ?

A part une meilleure information du praticien lors de la prescription et du pharmacien lors de la dispensation je ne vois pas grand-chose à faire de plus.

Il ne faut pas négliger l'aspect économique de ces médicaments génériques qui ont vu le jour pour faire faire des économies à notre système de santé.

En oncologie, la baisse de prix a été spectaculaire donc on peut s'interroger sur la fixation du prix des médicaments princeps dans le cas du SMR (service médical rendu) majeur ou important. Si le médicament est tout seul le labo est en situation de force pour imposer son prix c'est comme ça qu'on arrive à des traitements à 40 000 euros par mois. Quand je faisais des commandes en oncologie j'arrivais à des commandes à près de 90 000 euros qui correspondait à une consommation mensuelle pour un hôpital de taille moyenne voire petite.

Il ne faut pas prescrire des médicaments génériques pour économiser un euro par mois, et de l'autre côté accepter des prix exorbitants lors d'une mise sur le marché même si le médicament présente un SMR majeur.

N'y a-t-il pas une perméabilité entre les membres du CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) et les laboratoires privés ?

Il faudrait que tous les prescripteurs prescrivent en DCI pour éviter le doute lors de la substitution.

Entretien n°6

Femme, 59 ans, patiente

Introduction :

Je vous remercie grandement d'avoir accepté que je vous interview. Je suis Laura, étudiante en pharmacie et en marketing, je réalise ma thèse de fin d'étude sur l'effets de la mise sur le marché d'un médicament à marge thérapeutique étroite dont la formulation a été modifiée sur l'aspect psychologique, biologique mais aussi sur la perception envers le médicament des patients.

Je voudrais vous assurer que tout ce qui va être dit aujourd'hui entre vous et moi restera anonyme. Votre nom ne sera cité sous aucun prétexte.

Je voudrais aussi vous préciser qu'il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse, vous êtes l'expert de votre pathologie. Je cherche juste à comprendre vos pensées, vos appréhensions, vos ressentis à ce sujet.

Et enfin, je me permets de vous demander si je peux enregistrer vocalement notre conversation.

Merci encore pour votre temps et pour votre aide.

Est-ce que vous avez des questions ?

## I. La pathologie du patient

Tout d'abord, je voudrais avoir quelques renseignements sur l'histoire de votre pathologie.

1) Êtes-vous en hyper ou en hypothyroïdie ?

Hyperthyroïdie.

2) Depuis combien de temps avez-vous cette pathologie ?

Depuis 10 ans.

3) Comment l'avez-vous découvert ?

Par les symptômes.

- C'est-à-dire ? Quels symptômes ?

Accélération du transit, palpitations cardiaques, essoufflement, tremblements, hyperphagie, asthénie.

4) Savez-vous qu'est-ce qui a déclenché la pathologie ?

Un fort stress semble-t-il.

5) Comment le vivez-vous au quotidien ?

En période de crise très péniblement.

6) (Empowerment) Comment gérez-vous votre maladie ? Est-ce que vous êtes maître de votre maladie ? Est-ce que vous vous informez sur votre pathologie ?

Au tout début je me suis renseignée, aujourd'hui j'en discute régulièrement avec mon endocrinologue puisque j'ai un suivi régulier.

Je suis mon traitement scrupuleusement.

- 7) Connaissez-vous votre pathologie ? Qu'est-ce que vous entendez par une maîtrise de votre pathologie ? Exemples ?

Actuellement ça réside essentiellement dans le suivi du traitement. Étant donné que ça se passe bien je ne m'occupe pas d'autres choses hormis les rendez-vous médicaux réguliers ainsi que les analyses sanguines contrôle.

- 8) Comment vous percevez-vous par rapport à votre professionnel de santé ? (Infantilisé, 50-50...)

C'est une relation d'adulte à adulte, je lui fais confiance.

## II. La confiance du patient en son traitement (ancienne formule/médicament princeps)

- 1) Lorsque vous étiez sous Lévothyrox (ancienne formule) comment l'avez-vous vécu psychologiquement ?

Bien.

- 2) Avez-vous eu des effets indésirables ?

Aucun.

- 3) Au niveau de vos analyses sanguines y'a-t-il eu une amélioration ?

Oui progressive, ma TSH s'est stabilisée avec du temps.

En période de crises je prends du Thyrozol (laboratoire Merck Serono) dosage 30 mg au départ jusqu'à ce que la TSH remonte et ensuite le dosage est dégressif, puis je l'ai couplé au Lévothyrox (ancienne formule).

4) Votre pathologie est-elle stabilisée ?

Après un an et demi de traitement il y a eu stabilisation, j'ai donc arrêté le traitement et de nouveau une crise. Ceci s'est passé trois fois de la même façon. De ce fait, je ne souhaite plus arrêter mon traitement, dorénavant je suis sous traitement tout le temps.

### III. La confiance du patient avec le médicament nouvelle formule

1) Que pensez-vous des médicaments génériques de manière générale ?

Je fais confiance à mon médecin. Je suis les traitements prescrits et je n'ai pas d'avis négatif. S'ils produisent les effets attendus tout va bien mais je n'ai pas une grande expérience hormis quelques anti-inflammatoires. Si le nom du médicament est différent sur l'ordonnance que sur la boîte je serai vigilante aux effets mais de manière générale je ne regarde pas les boîtes.

J'écoute le médecin scrupuleusement, je mémorise les dosages prescrits et je vérifie que ça correspond bien à l'ordonnance.

- Donc si on vous substitue un médicament en officine comment réagissez-vous ?

J'accepte.

2) Avez-vous su que Lévothyrox® avait changé de formulation avant de le prendre ?

Non.

- Comment l'avez-vous su ?

Je l'ai su par le biais d'une collègue qui avait des effets indésirables avec la nouvelle formule du Lévothyrox.

3) Comment l'avez-vous vécu psychologiquement ?

Bien j'ai poursuivi mon traitement, je n'avais aucun effet indésirable.

4) Comment votre professionnel de santé vous a-t-il informé de ce passage de l'ancienne à la nouvelle formule ?

Je n'ai pas été informée.

Je trouve ça similaire à la substitution d'un médicament princeps à un médicament générique, cela ne me choque pas.

5) Avez-vous eu des effets indésirables ?

Non.

6) Au niveau de vos analyses sanguines y'a-t-il eu un changement ?

Non.

7) Votre pathologie est-elle (toujours) stabilisée ?

Oui.

#### IV. Conclusion

1) Quel est aujourd'hui votre niveau de confiance à l'égard de :

- Votre traitement
- Et/ou votre prescripteur
- Et/ou le système de santé en France
- Et/ou le laboratoire producteur ?

100% confiance. Si on m'avait mis un générique à la place du Thyrozol j'aurais peut-être été plus vigilante s'il y avait eu apparition d'effets indésirables puisque c'est mon traitement principal et le Lévothyrox est secondaire (stabilisateur).

2) Est-ce que vous suivez les préconisations de vos professionnels de santé ? (Regarder l'ordonnance et demandez de raconter une journée de traitement)

A la lettre : la posologie, à quelle heure il faut le prendre.

3) Dorénavant, comment vivez-vous votre pathologie/traitement dans la vie de tous les jours ?

Très bien, je suis stabilisée.

4) Quel traitement prenez-vous aujourd'hui ?

Toujours le même à savoir Thyrozol 5 mg maintenant (avant 20 mg, dosage plus faible en ce moment) et Lévothyrox 25 mg.



Conclusion de l'entretien :

Avez-vous de plus amples questions, ou d'autres commentaires ?

Souhaitez-vous que je vous tienne au courant des résultats de ma thèse ?

Merci beaucoup de votre participation, c'est grâce à votre participation que je peux mener à bien ma thèse.

Information du participant :

1. Lieu de rdv : Gap
2. Date de rdv : 29.04.19
3. Âge : 59 ans
4. Psychologue cognitive, chef de service

Entretien n°7

Interview professionnel de santé :

Femme, Pharmacienne à Gap

Introduction :

Je vous remercie grandement d'avoir accepté que je vous interview. Je suis Laura, étudiante en pharmacie et en marketing, je réalise ma thèse de fin d'étude sur l'effets de la mise sur le marché d'un médicament générique (dont la formulation a été modifiée) sur l'aspect psychologique, biologique mais aussi sur la perception envers le médicament des patients.

Je voudrais vous assurer que tout ce qui va être dit aujourd'hui entre vous et moi restera **anonyme**. Votre nom ne sera cité sous aucun prétexte.

Je voudrais aussi vous préciser qu'il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse, et que l'objectif est d'appréhender votre vision des choses. Je cherche juste à comprendre vos pensées, vos ressentis à ce sujet.

Merci encore pour votre temps et pour votre aide.

Est-ce que vous avez des questions ?

I. Introduction

1) Quel est votre avis sur les génériques de manière générale ?

Le médicament générique, soumis à la même législation que le princeps, sans être forcément une copie conforme, n'a d'intérêt que par son moindre coût pour les organismes de remboursement. Cet objectif d'économie dans les dépenses de santé aurait tout aussi bien pu être atteint en imposant aux laboratoires une révision du prix de vente de leur médicament à

l'échéance du brevet, évitant une multiplication à l'infini des spécialités existantes, venant complexifier la gestion de stock des pharmaciens, perturbant les patients dans leur traitement. Par ailleurs, la venue du générique n'a pas valorisé le travail de recherche de nouvelles molécules, mais fait émerger de nombreux laboratoires à l'affût de molécules existantes dont le brevet arrive à échéance.

2) Quel niveau de confiance accordez-vous au mdc générique ? Pourquoi ?

Le générique est un médicament à part entière, comme le princeps. Soit il est produit par le laboratoire en possession du princeps et il s'agit d'une copie conforme, soit, produit par un autre laboratoire, il présente des excipients différents et suppose une variation pharmacodynamique par rapport au princeps qui peut être vue comme une amélioration ou pas ! Il pâtit d'une mauvaise réputation liée au fait que beaucoup de personnes associent la qualité d'un produit à son prix ; Le coût réduit du générique s'explique par son prix de revient débarrassé des dépenses de recherche qui dure de nombreuses années et c'est plutôt le prix de certains princeps qui reste trop élevé qui devrait être reconsidéré.

3) Dans quel cas refusez-vous une substitution (mention spéciale « ne pas substituer » écrit à la main) ?

En tant que pharmacien, j'ai le droit de ne pas substituer (et même le devoir) lorsque je pense que cette substitution gênera une bonne observance ou pourra engendrer des erreurs plus ou moins dangereuses pour le patient. Lorsque le patient me fait part de difficultés dans la prise liées à la galénique du produit, ou d'effets secondaires qu'il n'avait pas avec le princeps, d'une efficacité /dose différente, j'en informe le médecin et le laboratoire concerné.

Cette démarche peut aboutir à une non-substitution ou simplement à un réajustement de la posologie.

## II. En pratique

- 1) Que dites-vous aux patients réfractaires à la substitution ?

Comme écrit plus haut, le médicament générique est tout autant que le princeps un médicament, il offre la même sécurité. Mais, sauf cas particuliers, ce n'est pas une copie conforme et il faut accepter des variations dans sa tolérance, son efficacité, variations en mieux ou en moins bien mais variations !

- 2) D'après vous, à quoi est dû ce penchant réfractaire des français aux médicaments génériques ?

Les français pensent que le générique est un médicament de seconde catégorie pour toutes les raisons énoncées plus haut : moins cher donc de moins bonne qualité, présentant des différences visuelles ou gustatives (boite, forme, couleur, goût), des différences dans sa pharmacodynamie et sa pharmacologie. Le patient est souvent réfractaire au changement, craignant un impact négatif sur sa santé. Par ailleurs les différents scandales de ces dernières décennies qui ont touché l'industrie pharmaceutique et les organismes de santé ont provoqué une perte de confiance de la part des patients : lorsqu'un traitement leur convient, ils ne voient aucune raison d'en changer ! Ont-ils torts ?!

## III. Recommandations

- 1) Pensez-vous qu'un système adapté aux spécificités patients devrait être créé dans le cas d'échecs thérapeutiques par exemple (remboursement des princeps) ?

Il y a une spécificité-patient mais aussi une spécificité principe actif. Le médecin et le pharmacien ont la possibilité de ne pas substituer lorsque cette substitution peut nuire au patient. Plus qu'un système, le concept selon lequel un traitement ne pourra être efficace que si le patient est acteur de sa thérapie et donc adhère à son traitement devrait prévaloir dans les décisions de

remboursement du médicament princeps pour lequel il existe un générique. La même exigence de substitution appliquée à toutes les spécialités a vu déjà ses limites (Lévothyrox), il serait bon, dès la mise sur le marché d'une spécialité, d'évaluer en fonction de sa marge thérapeutique, le bien-fondé d'une substitution par un générique ne pouvant assurer les mêmes caractéristiques que le princeps.

2) Que faudrait-il faire pour faire évoluer les mentalités françaises au sujet des génériques ?

L'évolution des mentalités ne pourra se faire qu'avec la garantie pour le patient que sa santé est l'objectif primordial pour l'industrie pharmaceutique, le ministère de la Santé et tous les organismes de contrôle tels que l'ANSM et l'HAS et s'il a l'assurance que les impératifs économiques ne sont pas les premiers facteurs décisionnels. Cela sous-entend une transparence, une expertise par un organisme n'ayant aucun conflit d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique, une information et une communication claires et vérifiables et une plus grande réactivité lorsqu'une alerte existe, par la mise en place d'une mesure de principe de précaution immédiate.

Information du participant :

1. Lieu de rdv : GAP
2. Date de rdv : 29/04/19
3. Âge : 60 ans
4. Profession : pharmacienne

Entretien n°8

Introduction :

Je vous remercie grandement d'avoir accepté que je vous interview. Je suis Laura, étudiante en pharmacie et en marketing, je réalise ma thèse de fin d'étude sur l'effets de la mise sur le marché d'un médicament générique (dont la formulation a été modifiée) sur l'aspect psychologique, biologique mais aussi sur la perception envers le médicament des patients.

Je voudrais vous assurer que tout ce qui va être dit aujourd'hui entre vous et moi restera **anonyme**. Votre nom ne sera cité sous aucun prétexte.

Je voudrais aussi vous préciser qu'il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse, et que l'objectif est d'appréhender votre vision de votre pathologie. Je cherche juste à comprendre vos pensées, vos appréhensions, vos ressentis à ce sujet.

Et enfin, je me permets de vous demander si je peux enregistrer vocalement notre conversation.

Merci encore pour votre temps et pour votre aide.

Est-ce que vous avez des questions ?

## I. La pathologie/raison du traitement du patient

Tout d'abord, je voudrais avoir quelques renseignements sur l'histoire de votre pathologie/traitement longue durée.

### 1) Quelle est votre ALD/raison de traitement long terme ?

Maladie de Crohn et Spondylarthrite ankylosante) : au niveau donc rhumatologique et gastrologique.

### 2) Depuis combien de temps suivez-vous ce traitement ?

En 2013 j'ai commencé mon premier traitement : Salazopyrine (anti-inflammatoire) pour les deux pathologies, après Humira (anti-TNF alpha) en 2014, en 2016 Rémicade (anti-TNF alpha) car l'Humira ne fonctionnait plus.

Le Rémicade était couplé au méthotrexate (immunosuppresseur).

En 2018, le Rémicade a cessé d'être efficace et j'ai donc commencé Cimzia toujours couplé au méthotrexate.

En ce moment toujours Cimzia, méthotrexate et immunoglobulines polyvalentes (immunomodulateurs).

### 3) Comment le vivez-vous au quotidien psychologiquement ?

Globalement bien, à part que ça fatigue.

4) (Empowerment) Comment gérez-vous votre maladie ?

J'adhère au traitement par obligation, parce que je sais que si j'arrête, je ne serais pas bien.

5) Connaissez-vous votre pathologie ? Qu'est-ce que vous entendez par une maîtrise de votre pathologie ? Exemples ?

Je la connais grâce aux informations médicales sur internet, grâce aux groupes de patients parce que les toubibs c'est pas trop ça.

C'est savoir comment réagir sans consulter, lors des moments de crises notamment, ou lorsque l'on part en vacances.

6) Comment vous percevez-vous par rapport à votre professionnel de santé ?

(Infantilisé, 50-50...)

Ils sont un peu absents, ils ont une attitude un peu je m'en foutiste.

## II. La confiance du patient en son traitement (médicament princeps)

1) Lorsque vous étiez traité avec le princeps comment l'avez-vous vécu psychologiquement ?

Je suis toujours traité avec des princeps, ça se passe très bien. Le Cymzia n'est pas générique pour le moment, ni le méthotrexate.

2) Avez-vous eu des effets indésirables ?

Oui, des migraines, de la fatigue forcément, des troubles de l'humeur (bipolarité).



- 3) Au niveau de vos analyses biologiques/radiologiques/cliniques y'a-t-il eu une amélioration ?

Oui partout radio bio et clinique.

- 4) Votre pathologie est-elle stabilisée ?

Oui ça va.

### III. La confiance du patient avec le médicament générique

- 1) Que pensez-vous du médicament générique de manière générale ?

Favorable.

- 2) Comment avez-vous vécu le passage du médicament princeps au médicament générique ?

Imurel (Immunosuppresseur) -> Azathioprine (générique) : bien, sans appréhension. Je n'ai pas poursuivi ce traitement car il ne me convenait pas que ce soit le princeps ou le générique.

Sectral (acébutolol, médicament princeps) -> génériques du laboratoire Biogaran, Sandoz, Mylan sans problème.

Cependant celui du laboratoire Arrow : comme si j'étais sous-dosé j'avais le cœur qui battait beaucoup plus vite, des palpitations cardiaques du coup je prenais un demi-comprimé en plus donc ça prouve bien qu'il y avait un problème de dose.

- 3) Comment votre professionnel de santé vous a-t-il informé de ce passage du mdc princeps au mdc générique ?

Personne ne m'a informé, je m'en suis juste rendu compte au moment de la dispensation en officine.

- 4) Au niveau de vos analyses biologiques/radiologiques/cliniques y'a-t-il eu un changement ?

Au niveau des auto-contrôles pouls, tension (à domicile) ça a un peu augmenté : au niveau du rythme cardiaque de 60 à 85 battements par minute, ça reste dans les valeurs normales mais c'est plus au niveau du ressenti clinique.

- 5) Votre pathologie est-elle (toujours) stabilisée ?

Oui

#### IV. Conclusion

- 1) Avez-vous perdu confiance en :
- Votre traitement
  - Et/ou votre prescripteur
  - Et/ou le système de santé en France
  - Et/ou le laboratoire producteur ?

Si oui, pourquoi ?

Le laboratoire du générique oui (Arrow, générique du bêta-bloquant), et aussi je pense que la pharmacie aurait dû me prévenir lors de la dispensation.

Le médecin prescripteur pourrait donner davantage d'information en consultation.

- 2) Dorénavant, comment vivez-vous votre pathologie dans la vie de tous les jours ?

Au niveau du bêta bloquant je demande à rester sur le même (ici Biogaran).

3) Quel traitement prenez-vous aujourd'hui ? Continuez-vous à acheter vos médicaments en pharmacie française ou hôpitaux français ?

Oui je continue mon traitement comme dit précédemment.

Conclusion de l'entretien :

Avez-vous de plus amples questions, ou d'autres commentaires ?

Souhaitez-vous que je vous tienne au courant des résultats de ma thèse ?

Merci beaucoup de votre participation, c'est grâce à votre participation que je peux mener à bien ma thèse.

Information du participant :

1. Lieu de rdv : entretien téléphonique
2. Date de rdv : 04/05/19
3. Âge : 25 ans
4. Pathologie ou sujet du traitement : Maladie de Crohn et Spondylarthrite ankylosante

J'enchaîne pour cet entretien 8 par un entretien professionnel de santé : Interne en pharmacie des hôpitaux de Marseille (AP-HM, Timone).

## I. Introduction

- 1) Quel est votre avis sur les génériques ?

Un peu réticent avec les médicaments à marge thérapeutique étroite.

Un doliprane générique y'a pas de problème. Cependant, si jamais j'avais un patient stabilisé avec un anti-psychotique je ne le substituerai pas.

- 2) Quel niveau de confiance accordez-vous au médicament générique ? Pourquoi ?

Tant que l'efficacité est comparable, les effets indésirables équivalents, la posologie-intervalles entre les prises équivalents je fais confiance.

- 3) Dans quel cas refusez-vous une substitution/prescription DCI (mention spéciale « ne pas substituer » écrit à la main) ?

Demande spécifique du patient à la suite d'une appréhension sur un traitement que je juge utilise, pas pour un princeps comme le Spasfon.

## II. En pratique

- 1) Que dites-vous aux patients réfractaires à la substitution ?

Je les rassure, en parlant des études réalisées pour assurer l'équivalence.

- 2) D'après vous, à quoi est dû ce penchant réfractaire des français aux médicaments génériques ?

- A une mauvaise information
- A surmédiatisation, on écoute beaucoup ce qu'il se passe à la télé

### III. Recommandations

- 1) Pensez-vous qu'un système adapté aux spécificités patients devrait être créé dans le cas d'échecs thérapeutiques par exemple (remboursement des princeps) ?

Oui c'est plus au système de santé de s'adapter aux patients, les patients sont différents et les études sont trop standardisées.

- 2) Que faudrait-il faire pour faire évoluer les mentalités françaises au sujet des génériques ?

- Une information plus adaptée par les professionnels de santé
- Réguler l'information dans les médias
- Revoir les campagnes gouvernementales : les gens vont plus écouter quelqu'un parler de son expérience, ou un professionnel de santé parlant d'une étude qu'une publicité télévisée nous disant le « générique c'est bien » ça sert à rien.

Entretien n°9

Interview professionnels de santé :

Médecin généraliste à exercice particulier, femme

1/Quel est votre avis sur les génériques ?

---

Je dois dire qu'il ne m'est pas aisé de me prononcer, malgré l'intérêt que je porte à la question. Tout d'abord, du fait de la qualité de mon exercice, je suis peu amenée à prescrire, cela se produit néanmoins régulièrement dans le cadre de prises en charge de pathologies otitiques chez l'enfant, de troubles vestibulaires chez l'adulte et l'enfant, ainsi que plus rarement dans celui des manifestations migraineuses, essentiellement en pédiatrie.

Ensuite je dirais qu'il faut arriver à mener la réflexion scientifique en se départissant de deux écueils qui en appellent au fait psychosocial : ne pas laisser prévaloir la seule considération économique de la question, mais ne pas céder non plus à la tentation d'une théorie du complot : on nous engage, patients et médecins à utiliser les médicaments génériques, car cela coûte moins cher à la collectivité, mais on nous cache, à dessein, des effets indésirables et une efficacité moindre.

Ceci étant dit, je trouve que nous avons, médecins, une connaissance souvent parcellaire sinon insuffisante des données pharmacologiques, qu'il s'agisse d'ailleurs de la question des médicaments génériques ou en général, c'est une discipline que nous maîtrisons moins que l'expertise clinique.

Hors ces considérations et sur un plan pragmatique, le développement de l'offre générique et l'obligation à présent de faire figurer la dénomination commune ne favorise pas la compréhension et la mémorisation de son ordonnance par le patient ; du point de vue du prescripteur, il n'est pas toujours facile non plus de se repérer, notamment sur les formes galéniques, et ce malgré les outils numériques.

Au final, je n'ai pas de réticence systématique vis-à-vis du générique, mais dans la mesure où celui-ci n'est pas copie conforme du princeps, il faut rester vigilant je pense selon les classes thérapeutiques et le contexte du patient.

2/ Quel niveau de confiance accordez-vous au médicament générique ? Pourquoi ?

---

Un bon niveau, sinon un très bon, je les utilise d'ailleurs pour moi-même aussi bien que pour mes patients.

Cette confiance s'établit en premier lieu sur l'obligation de répondre aux critères de l'AMM, puis de pharmacovigilance à laquelle le médicament générique est soumis.

Ceci étant le rapport de l'Académie de Médecine de février 2012 pointe l'accord d'AMM « après une simple étude de bioéquivalence sur un groupe restreint, de 12 à 36 volontaires sains, en essai croisé (« cross-over »), comparant la biodisponibilité du principe actif du produit princeps à celle du générique après une prise unique »

Ce même rapport met en avant également l'observation en pratique clinique d'une moindre efficacité et un délai d'action plus long de certains antibiotiques

Pour autant, d'après ce que je sais, l'AFSSAPS a jugé dans les contrôles opérés la différence de taux de conformité aux dépens des génériques comme non significative.

Comme je l'ai dit tout à l'heure, j'ai un volume de prescription limité en fréquence et nombre de classes thérapeutiques, mais je pense que je serais sinon particulièrement vigilante sur certains médicaments dits à marge thérapeutique étroite, dont fait je crois partie la THYROXINE, il y a eu des controverses également avec les anti-épileptiques.

Reste la problématique de délocalisation des unités de production des firmes nationales, ce n'est pas pour agiter le drapeau des effets néfastes de la mondialisation, mais on peut imaginer raisonnablement que cela n'est pas sans conséquences sur certains process.

Dans le cadre de mon exercice En ce qui concerne le retour des patients, peu de patients, adultes bien-sûr, m'ont fait part chez d'une expérience négative mais j'ai en tête toutefois le cas de quelques personnes ayant remarqué une efficacité moindre avec un médicament anti-vertigineux générique versus la spécialité référente.

3/Dans quel cas refusez-vous une substitution/prescription DCI (mention spéciale « ne pas substituer » écrit à la main) ?

---

Clairement quand le patient en formule le souhait ! En sus évidemment des cas où la personne a noté des différences par rapport au princeps

Nous n'en n'avons pas parlé jusque-là, mais quid de l'effet placebo ou nocebo dans l'une ou l'autre des modalités thérapeutiques ?

- Comment ça ?

Par ailleurs quand le patient est réticent au traitement générique, est-ce que cela peut générer un éventuel effet nocebo ?

(Annexe 2)



En pédiatrie, les choses sont rendues plus complexes encore du fait de l'absence de formes adaptées, c'est le cas notamment avec les médicaments anti-vertigineux, que je prescris en modalité princeps.

4/Que dites-vous aux patients réfractaires à la substitution ?

---

Tout comme dans l'explication de la pathologie, la discussion avec le patient des ressources thérapeutiques doit se fonder sur les données de la science et sur l'expérience clinique du praticien, en transmettant l'information de façon abordable et non anxiogène.

Je n'hésite pas dans ce cadre à faire part de mes non inquiétudes mais aussi de ce que je ne sais pas.

5/D'après vous, à quoi est dû ce penchant réfractaire des Français aux médicaments génériques ?

---

Je reprendrai ce que nous avons évoqué au début de notre échange, en ajoutant que « l'affaire du LEVOTHYROX » n'a pas clarifié les choses !

6/ Pensez-vous qu'un système adapté aux spécificités patients devrait être créé dans le cas d'échecs thérapeutiques par exemple (remboursement des princeps) ?

---

Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, pour les patients allergiques, pour la pédiatrie, pour les femmes enceintes, les personnes âgées on pourrait les extraire du déremboursement en cas de refus de substitution.

7/Que faudrait-il pour faire évoluer les mentalités françaises au sujet des génériques ?

---

Il y a certes un effort à ne jamais perdre de vue c'est celui de l'éducation thérapeutique, dans le colloque singulier, mais aussi par des actions des instances, de plus en plus bien-sûr via des

sites internet (le site AMELI par exemple qui développe de plus en plus des informations au patient).

Car si l'état de la science ne parvient pas toujours à vaincre les fausses croyances, l'information délivrée dans un effort de neutralité et de sa répétition peuvent infléchir sans doute une tendance.

C'est ce qui peut-être pourra se passer dans un autre domaine de la santé avec des actions comme la mise en service du site mes vaccins.net

Information du participant :

1. Lieu de rdv : entretien téléphonique

2. Date de rdv : 07/05/19

3. Âge : 5 5 ans

4. Profession : Médecin généraliste à exercice particulier, en exploration audio-vestibulaire

Praticien Attaché sur l'hôpital de la Timone, notamment dans le service du Pr Richard NICOLLAS, en ORL pédiatrique, au sein de la consultation d'audiologie, ainsi que de l'unité des implants cochléaires (Enfants et adultes, dirigée par le Pr Stéphane ROMAN).

Entretien n°10

Interview professionnel de santé :

Médecin endocrinologue et diplôme universitaire de gynécologie.

I. Introduction

1) Quel est votre avis sur les génériques ?

Globalement, y'a les bons et les mauvais génériques.

Mon mari est gastro dans les IPP y'a de gros problèmes, avec la fibro pour constater ce n'est pas juste « j'ai l'impression que ».

D'une manière générale je suis favorable, avec les pilules par exemple aucun souci, mais c'est sûr qu'au cas par cas c'est toujours différent d'un patient à l'autre.

2) Quel niveau de confiance accordez-vous au mdc générique ? Pourquoi ?

J'ai confiance à partir du moment où la molécule active est la même, sauf Lévothyrox...

Après c'est le problème des excipients, ce qui est le cas pour le Lévothyrox par exemple, dans certains ça s'est très bien passé et heureusement.

3) Dans quel cas refusez-vous une substitution/prescription DCI (mention spéciale « ne pas substituer » écrit à la main) ?

Les allergies notamment cutanées et les intolérances digestives par exemple.

## II. En pratique

### 1) Que dites-vous aux patients réfractaires à la substitution ?

Si c'est justifié (allergies) j'accepte, sinon je donne mon point de vue personnel, je leur dis bien qu'il faut un élément objectif parce que maintenant on ne va plus avoir le droit de substituer sans preuve.

### 2) D'après vous, à quoi est dû ce penchant réfractaire des français aux médicaments génériques ?

Le fait que ce soient des médicaments « plus chers c'est mieux, c'est plus fiable, c'est plus contrôlé... ».

## III. Recommandations

### 1) Pensez-vous qu'un système adapté aux spécificités patients devrait être créé dans le cas d'échecs thérapeutiques par exemple (remboursement des princeps) ?

J'explique au patient, mais s'il est vraiment réfractaire j'irai dans son sens. C'est au médecin de faire la substitution ou non, la sécurité sociale fait simplement des schémas type. Je pense que c'est en toute conscience que le médecin doit décider.

Le cas en diabète, maladie chronique où l'adhésion au traitement est très importante. Par exemple : Glucophage et Metformine, moi si Glucophage ça va et Metformine ça ne va pas du tout transit accéléré il faut mettre « non substituable ».

Quelques soit la raison, l'observance thérapeutique est primordiale, il faut une explication du médecin correctement divulguée, notre rôle est de bien soigner les gens donc l'observance doit être optimale.

Les intolérances à des excipients ça existe même si on reste dans les valeurs normales.

L'écoute est importante. Il faut leur dire que les études ont montré que, mais s'ils sont pas bien il faut aller dans leur sens.

2) Que faudrait-il faire pour faire évoluer les mentalités françaises au sujet des génériques ?

- Explications
- Informations

Même nous les professionnels de santé on n'a pas été informé pour le Lévothyrox, est-ce normal ?

Entretien n°11

Introduction :

Je vous remercie grandement d'avoir accepté que je vous interview. Je suis Laura, étudiante en pharmacie et en marketing, je réalise ma thèse de fin d'étude sur l'effets de la mise sur le marché d'un médicament générique (dont la formulation a été modifiée) sur l'aspect psychologique, biologique mais aussi sur la perception envers le médicament des patients.

Je voudrais vous assurer que tout ce qui va être dit aujourd'hui entre vous et moi restera **anonyme**. Votre nom ne sera cité sous aucun prétexte.

Je voudrais aussi vous préciser qu'il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse, et que l'objectif est d'appréhender votre vision de votre pathologie. Je cherche juste à comprendre vos pensées, vos appréhensions, vos ressentis à ce sujet.

Et enfin, je me permets de vous demander si je peux enregistrer vocalement notre conversation.

Merci encore pour votre temps et pour votre aide.

Est-ce que vous avez des questions ?

## I. La pathologie/raison du traitement du patient

Tout d'abord, je voudrais avoir quelques renseignements sur l'histoire de votre pathologie/traitement longue durée.

1) Quelle était la raison de votre traitement ?

Pubalgie (inflammation de la symphyse pubienne)

2) Combien de temps avez-vous suivi ce traitement ?

10 mois

3) Comment le vivez-vous au quotidien psychologiquement ?

Très bien, je n'avais plus de douleur avec le médicament princeps.

4) Connaissez-vous votre pathologie ? Qu'est-ce que vous entendez par une maîtrise de votre pathologie ? Exemples ?

Je me suis renseigné, j'ai regardé sur internet et j'ai consulté plusieurs médecins pour savoir d'où ça venait, les symptômes etc.

Pour moi ça signifie ne plus avoir de douleurs.

5) Comment vous êtes-vous perçu par rapport à votre professionnel de santé ?

(Infantilisé, 50-50...)

Principalement d'égal à égal sauf avec un médecin où je me suis senti inférieur parce qu'il me disait que ma douleur était psychologique.

## II. La confiance du patient en son traitement (médicament princeps)

1) Quel était le médicament princeps ?

Bi-profénid LP 100 mg

2) Lorsque vous étiez traité avec le princeps comment l'avez-vous vécu psychologiquement ?

Bien.

3) Avez-vous eu des effets indésirables ?

Non.

4) Votre pathologie est-elle stabilisée ?

Je ne prends plus rien depuis quelques années, plus de douleurs.

## III. La confiance du patient avec le médicament générique

1) Que pensez-vous du médicament générique de manière générale ?

Tant que ça règle le problème de douleur ou de maladie, peu m'importe.

2) Comment avez-vous vécu le passage du médicament princeps au médicament générique ?

Je n'avais pas les mêmes effets au niveau de la douleur, le médicament générique ne m'enlevait pas la douleur je n'avais pas les mêmes sensations même si on me disait que c'était la même chose.



- 3) Comment votre professionnel de santé vous a-t-il informé de ce passage du médicament princeps au médicament générique ?

Le médecin avait marqué Bi-profenid sur l'ordonnance et le pharmacien m'a donné le générique en me disant que c'était la même chose.

- 4) Avez-vous eu des effets indésirables ?

Au niveau gastrique il fallait que je prenne des pansements sinon j'avais mal au ventre alors qu'avec le bi-profenid je n'en avais pas besoin, et aussi la douleur était plus importante avec le générique.

#### IV. Conclusion

- 1) Avez-vous perdu confiance en :

- Votre traitement
- Et/ou votre prescripteur
- Et/ou le système de santé en France
- Et/ou le laboratoire producteur ?

Si oui, pourquoi ?

Non pas du tout.

- 2) Dorénavant, comment vivez-vous votre pathologie dans la vie de tous les jours ?

Je n'ai plus de douleurs, donc tout va bien.

- Vous avez su d'où ça venait ?

Surentraining physique, je suis joueur de football, et aussi un manque de musculation entre ischio-jambier et quadriceps.

Conclusion de l'entretien :

Avez-vous de plus amples questions, ou d'autres commentaires ?

Souhaitez-vous que je vous tienne au courant des résultats de ma thèse ?

Merci beaucoup de votre participation, c'est grâce à votre participation que je peux mener à bien ma thèse.

Information du participant :

1. Lieu de rdv : entretien téléphonique
2. Date de rdv : 09/05/19
3. Âge : 29 ans
4. Pathologie ou sujet du traitement : pubalgie
5. Médicament princeps : Bi-profénid
6. Commercial

Entretien n°12

Introduction :

Je vous remercie grandement d'avoir accepté que je vous interview. Je suis Laura, étudiante en pharmacie et en marketing, je réalise ma thèse de fin d'étude sur l'effets de la mise sur le marché d'un médicament à marge thérapeutique étroite dont la formulation a été modifiée sur l'aspect psychologique, biologique mais aussi sur la perception envers le médicament des patients.

Je voudrais vous assurer que tout ce qui va être dit aujourd'hui entre vous et moi restera anonyme. Votre nom ne sera cité sous aucun prétexte.

Je voudrais aussi vous préciser qu'il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse, vous êtes l'expert de votre pathologie. Je cherche juste à comprendre vos pensées, vos appréhensions, vos ressentis à ce sujet.

Et enfin, je me permets de vous demander si je peux enregistrer vocalement notre conversation.

Merci encore pour votre temps et pour votre aide.

Est-ce que vous avez des questions ?

I. La pathologie du patient

Tout d'abord, je voudrais avoir quelques renseignements sur l'histoire de votre pathologie.

1) Quelle est la raison de votre traitement ?

J'ai eu une ablation de la thyroïde.

2) Depuis combien de temps avez-vous cette pathologie ?

Février 1990 l'ablation, j'ai été traité avec le Lévothyrox directement.

3) Comment l'avez-vous découvert ?

J'avais un nodule, je suis allée consulter.

4) Comment le vivez-vous au quotidien psychologiquement ?

Jusqu'en fin 2017 tout allait bien, avec des hauts et des bas : fatigue de temps en temps plus vite que la moyenne des gens qui ont mon âge.

## II. La confiance du patient en son traitement (ancienne formule/médicament princeps)

1) Lorsque vous étiez sous Levothyrox (ancienne formule) comment l'avez-vous vécu psychologiquement ?

Sans problème. Ça me gênait pas de suivre mon traitement, ça n'était pas une contrainte.

2) Avez-vous eu des effets indésirables ?

Non, à part des palpitations avec la stabilisation.

3) Au niveau de vos analyses sanguines y'a-t-il eu une amélioration ?

La TSH a été stabilisée au bout de quelques mois.

4) Votre pathologie est-elle stabilisée ?

Oui.

III. La confiance du patient avec le médicament nouvelle formule/médicament générique

1) Avez-vous su que Levothyrox® avait changé de formulation avant de le prendre ?

Non.

2) Comment l'avez-vous vécu psychologiquement ? et physiquement ?

Psychologiquement, je me suis levée j'avais les chevilles qui se sont bloquées, j'ai failli tomber. Après j'étais fatiguée mais je venais de perdre mon père donc je me suis dit que c'était normal. J'avais des crampes, les chevilles bloquées, quand je restais assise trop longtemps j'avais le dos bloqué un peu comme si j'avais un lumbago.

Comme je suis pas du genre à courir chez le médecin, je me suis pas inquiétée, puis après j'ai eu des pertes de mémoire, beaucoup de gaz, la perte des cheveux, ces effets que je n'avais pas avant avec l'ancienne formule.

Après, j'ai entendu dire qu'il y avait un nouveau médicament le 16 Octobre. Au travail (chez Sanofi) on en a parlé, et j'ai fini par prendre celui de Sanofi L-thyroxine le 20 octobre 2017.

Au bout d'une semaine je n'avais plus de blocage (dos, chevilles) plus de fourmillements dans les mains etc.

Juillet 2017 j'étais à cheval sur l'ancienne et la nouvelle formule.

3) Comment votre professionnel de santé vous a-t-il informé de ce passage du mdc princeps au mdc générique ?

Je n'étais pas été informée, je l'ai su par ma fille qui avait vu une information dessus. J'avais vu le changement de boîte mais je n'ai pas vraiment fait attention. Ce n'était pas la première fois que la boîte changeait donc je me suis pas formalisée.

4) Comment vous sentez vous par rapport à votre professionnel de santé ?

D'égal à égal

5) Au niveau de vos analyses sanguines y'a-t-il eu un changement ?

Au niveau sanguin ma TSH était à 0,03, donc on s'est dit en vieillissant peut-être, on a donc réduit le dosage mais la TSH restait trop basse.

Juste avant la L-thyroxine j'avais refait une prise de sang.

Maintenant avec la L-thyroxine le dosage a été diminué de 25 microgrammes, ça a mis du temps, j'ai fait des kystes ovariens on m'a mis Lutényl, et là ma TSH est montée à 5. Après une échographie j'ai arrêté le Lutényl. On a supposé une interaction entre les médicaments, avec les œstrogènes il paraît que la L-thyroxine ne fait pas.

Je trouve ça déplorable que les médecins ne soient pas au courant.

6) Votre pathologie est-elle (toujours) stabilisée ?

Ça se passe bien, mais je n'ai pas retrouvé la forme comme je l'avais avec le Lévothyrox ancienne formule. On m'a dit que c'était une baisse de concentration. L'autre jour mon endocrinologue m'a proposé T-caps. Je vais certainement l'essayer car il n'y a pas d'excipients quasiment.

Par exemple après le repas, si je m'assois je m'endors au bout de 10 minutes - un quart d'heure. De nombreux témoignages disent qu'avec le T-caps ça va mieux. Je pars dans l'idée que ça va marcher.

Ça arrive encore que je commence une phrase et hop je me souviens plus de ce que je voulais dire comme avec la nouvelle formule de Lévothyrox, je n'ai pas retrouvé la forme que j'avais en Juin 2017.

#### IV. Conclusion

- 1) Quel est aujourd'hui votre niveau de confiance à l'égard de :
  - Votre traitement
  - Et/ou votre prescripteur
  - Et/ou le système de santé en France
  - Et/ou le laboratoire producteur ?

Peut-être qu'on est tombés sur une pathologie délicate, mais je me suis demandée si j'étais pas tombée sur un lot de contrefaçon d'Inde ou de Chine, avec les lots en gros de principes actifs etc. On ne saura jamais ?

Est-ce que c'est vraiment un changement de formulation ou un lot foireux ?

Au niveau de l'ANSM je me méfie.

Il a fallu 3 semaines pour que les gens se rendent compte.

Ma confiance dans les labos devient de moins en moins grande. Ma toute première idée c'est qu'ils ont eu problème dans la synthèse, commandez des matières premières en Inde par exemple et ils n'ont pas fait attention à la qualité (en tant que chimiste). Je n'aurais jamais la réponse.

J'ai vu sur le site des malades de la thyroïde, 27 Avril, que du nickel avait retrouvé dans le Lévothyrox nouvelle formule, si j'ai bien compris. Est-ce que c'est normal ?

Il y a toute une polémique entre les analyses faites, qui est-ce qui les a faites ? y'a quelque chose de pas net.

Si je vais voir mon endocrino, c'est uniquement pour l'ordonnance, j'ai quand même des connaissances, je suis chimiste chez Sanofi, donc je me gère toute seule.

- Qu'est-ce que vous pensez du générique de manière générale ?

Ils ne sont pas équivalents et j'ai d'autres exemples : mon mari de temps en temps il avait des problèmes de dos et il prenait du Voltarène et ça marchait très bien, il a pris le générique et il en prenait beaucoup plus et la douleur 'était pas calmé. Pareil avec l'acide urique le générique ne fonctionnait pas et il n'était pas réticent du tout aux génériques. Le généraliste lui marque maintenant non-substituable, avec le princeps au niveau des analyses tout bien, avec le générique le têt d'acide urique était plus élevé en dehors des normes.

L'exemple du Lévo y'a 4 molécules d'iode en milieu acide donc dans certains milieux l'iode va se détacher c'est pour ça qu'on demande de décaler de 2h quand on prend du calcium ou magnésium. Dans certaines conditions l'iode se détache et ça fait des complexes, ça prouve bien que les excipients peuvent entrainer des problèmes.

En parlant des génériques, chez Sanofi y'a le princeps et le générique de la Dépakine a été dispensée à un de mes amis il est parti en ambulance à la Timone, il a été pendant plus d'un mois HS, le transport en hélico, où est donc l'économie ?

2) Est-ce que vous suivez les préconisations de vos professionnels de santé ?

Oui bien sûr.

- Qu'est-ce que c'est maîtriser sa pathologie ?

De comprendre quand ça ne va pas, c'est pas en prendre plus ou en prendre moins, respecter les doses, les conditions de prises etc.



3) Dorénavant, comment vivez-vous votre pathologie/traitement dans la vie de tous les jours ?

J'ai plus de perte de cheveux, plus de douleurs, plus les chevilles bloquées, je suis juste fatiguée.

4) Quel traitement prenez-vous aujourd'hui ? Prenez-vous le médicament générique ou le princeps ?

Je vais essayer le Tcaps. Je m'en fiche qu'il soit remboursé ou pas, l'essentiel c'est que je me sente bien.

Du point de vue de votre profession avez-vous quelque chose à rajouter ?

Honnêtement, plus les gens travaillent dans le domaine de la pharmacie et plus ils refusent les génériques (de nombreux de mes collègues d'ailleurs).

Je fais la différence entre la fatigue dû à un déséquilibre hormonal et une fatigue physiologique. Mais en effet c'est subjectif comme la douleur.

Le Tcaps devrait être remboursé sur la base du prix du Lévothyrox par exemple, certains patients ne pourront pas se le payer.

Conclusion de l'entretien :

Avez-vous de plus amples questions, ou d'autres commentaires ?

Souhaitez-vous que je vous tienne au courant des résultats de ma thèse ?

J'espère que ça fera avancer les choses, que les professionnels de santé seront plus à l'écoute au lieu de nous dire « c'est psychologique », personnellement je me suis incriminée en première

en me disant c'est mon deuil, la ménopause, l'âge etc. mais bon finalement ça a duré et je n'ai pas un tempérament dépressif du tout.

Merci beaucoup de votre participation, c'est grâce à votre participation que je peux mener à bien ma thèse.

Information du participant :

1. Lieu de rdv : entretien téléphonique
2. Date de rdv : 09/05/2019
3. Âge : 55 ans
4. Chimiste

Entretien n°13

Introduction :

Je vous remercie grandement d'avoir accepté que je vous interview. Je suis Laura, étudiante en pharmacie et en marketing, je réalise ma thèse de fin d'étude sur l'effets de la mise sur le marché d'un médicament générique (dont la formulation a été modifiée) sur l'aspect psychologique, biologique mais aussi sur la perception envers le médicament des patients.

Je voudrais vous assurer que tout ce qui va être dit aujourd'hui entre vous et moi restera **anonyme**. Votre nom ne sera cité sous aucun prétexte.

Je voudrais aussi vous préciser qu'il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse, et que l'objectif est d'appréhender votre vision de votre pathologie. Je cherche juste à comprendre vos pensées, vos appréhensions, vos ressentis à ce sujet.

Et enfin, je me permets de vous demander si je peux enregistrer vocalement notre conversation.

Merci encore pour votre temps et pour votre aide.

Est-ce que vous avez des questions ?

## I. La pathologie/raison du traitement du patient

Tout d'abord, je voudrais avoir quelques renseignements sur l'histoire de votre pathologie/traitement longue durée.

1) Quelle était votre raison de traitement long terme ?

Contraception – pilule Harmonet

2) Depuis combien de temps suivez-vous ce traitement ?

Depuis 10 ans : pris à 15 ans (afin de pouvoir prendre mon traitement contre l'acnée)

3) Comment le vivez-vous au quotidien psychologiquement ?

Très bien

4) (Empowerment) Comment gérez-vous votre maladie ?

5) Connaissez-vous votre pathologie ? Qu'est-ce que vous entendez par une maîtrise de votre pathologie ? Exemples ?

6) Comment vous percevez-vous par rapport à votre professionnel de santé ?

(Infantilisé, 50-50,...)

Bien informée, pas infantilisée : le générique m'a été prescrit en me laissant le choix et me prévenant que cela pouvait avoir des effets indésirables que je n'avais pas avec le médicament princeps.

## II. La confiance du patient en son traitement (médicament princeps)

- 1) Quel était le médicament princeps ? Harmonet
- 2) Lorsque vous étiez traité avec le princeps comment l'avez-vous vécu psychologiquement ?

Très bien : aucun effet indésirable

- 3) Avez-vous eu des effets indésirables ? Non

## III. La confiance du patient avec le médicament générique

- 1) Que pensez-vous du médicament générique de manière générale ?

Je pense que cela peut être utile et doit être proposé comme un choix : les effets peuvent être différents d'une personne à une autre. Il faut donc le « tester », mais je pense que c'est inutile de perturber un traitement qui fonctionne bien dans le cas de pathologies lourdes.

- 2) Comment avez-vous vécu le passage du médicament princeps au médicament générique ?

Effets indésirables : augmentation de la durée des menstruations + douleurs (non présentes avant)

- 3) Comment votre professionnel de santé vous a-t-il informé de ce passage du mdc princeps au mdc générique ?

Il m'a informé que ma pilule existait en générique et qu'elle serait donc remboursée, et m'a demandé si je voulais essayer en précisant que des effets indésirables pouvaient survenir.

4) Avez-vous eu des effets indésirables ?

Oui : cf question 2

#### IV. Conclusion

1) Avez-vous perdu confiance en :

- Votre traitement : non j'ai repris le médicament princeps
- Et/ou votre prescripteur : non car j'ai eu le choix et c'est moi qui ai décidé de tester le générique
- Et/ou le système de santé en France : non
- Et/ou le laboratoire producteur ? non

#### Conclusion de l'entretien :

Avez-vous de plus amples questions, ou d'autres commentaires ?

Souhaitez-vous que je vous tienne au courant des résultats de ma thèse ?

- Oui je veux bien

Merci beaucoup de votre participation, c'est grâce à votre participation que je peux mener à bien ma thèse.

#### Information du participant :

1. Lieu de rdv : Gap

2. Date de rdv : 09/05/19

3. Âge : 25 ans

4. Pathologie ou sujet du traitement : contraception

5. Médicament princeps : Harmonet

6. Médicament générique : générique de Harmonet, la patiente ne se rappelle plus du nom

7. Etudiante en dernière année d'étude (Bac +5)

Entretien n°14

Introduction :

Je vous remercie grandement d'avoir accepté que je vous interview. Je suis Laura, étudiante en pharmacie et en marketing, je réalise ma thèse de fin d'étude sur l'effets de la mise sur le marché d'un médicament générique (dont la formulation a été modifiée) sur l'aspect psychologique, biologique mais aussi sur la perception envers le médicament des patients.

Je voudrais vous assurer que tout ce qui va être dit aujourd'hui entre vous et moi restera **anonyme**. Votre nom ne sera cité sous aucun prétexte.

Je voudrais aussi vous préciser qu'il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse, et que l'objectif est d'appréhender votre vision de votre pathologie. Je cherche juste à comprendre vos pensées, vos appréhensions, vos ressentis à ce sujet.

Et enfin, je me permets de vous demander si je peux enregistrer vocalement notre conversation.

Merci encore pour votre temps et pour votre aide.

Est-ce que vous avez des questions ?

## I. La pathologie/raison du traitement du patient

Tout d'abord, je voudrais avoir quelques renseignements sur l'histoire de votre pathologie/traitement longue durée.

1) Quelle est votre ALD/raison de traitement long terme ?

Contraception avec Diane 35 puis avec Minidril (Diane 35 a été prescrite comme contraception en premier lieu et pour gérer l'acné également. À la suite de nombreux effets secondaires, changement pour Minidril)

2) Depuis combien de temps suivez-vous ce traitement ?

Diane 35 pendant 3 ans et Minidril depuis 2 ans

3) Comment le vivez-vous au quotidien psychologiquement ?

Bien (beaucoup moins d'effets secondaires avec Minidril ou générique) hormis le fait que je n'aime pas prendre des hormones chaque jour. Le principe ne me correspond pas à 100% et j'attends de trouver une autre solution en accord avec ma gynécologue.

4) Comment vous percevez-vous par rapport à votre professionnel de santé ?

(Infantilisé, 50-50,...)

En général, j'ai un bon rapport avec les professionnels de santé qui m'entourent : compréhensifs, à l'écoute, etc.

Cependant, mon expérience avec la gynécologue n'a pas été agréable. Même si je suis plutôt à l'aise lors des examens, celle-ci ne prend pas en considération mes attentes et problèmes. Ce



qui explique pourquoi je suis toujours sous pilule alors que j'ai fait la demande de renseignements sur d'autres moyens de contraception. Etant jeune, elle considère que je revendique des choses qui n'ont pas lieu d'être : « Les jeunes d'aujourd'hui sont toutes contre les batailles que nos grands-mères ont menées » (en parlant de la pilule). Dès le premier rendez-vous, je n'ai pas été mise en confiance avec des paroles plutôt brusques voire humiliantes. Je suis toutefois ce qu'elle me prescrit faisant confiance au fait qu'elle soit professionnelle de santé.

## II. La confiance du patient en son traitement (médicament princeps)

1) Quel était le médicament princeps ?

Diane 35 puis Minidril

2) Lorsque vous étiez traité avec le princeps comment l'avez-vous vécu psychologiquement ?

Très bien, rien à signaler pour aucun des deux

3) Avez-vous eu des effets indésirables ?

Oui, principalement pour Diane 35 (ce pourquoi j'ai souhaité changer de contraception) : sauts d'humeur importante, tendance à être triste et démotivée, baisse de libido, peau toujours acnéique voir plus

Avec Minidril, la plupart des effets secondaires ont disparus hormis la peau acnéique

- 4) Au niveau de vos analyses biologiques/radiologiques/cliniques y'a-t-il eu une amélioration ?

Même efficacité contraceptive. Changement de la nature de la peau (qui peut également être lié à un changement d'environnement à cette période)

### III. La confiance du patient avec le médicament générique

- 1) Que pensez-vous du médicament générique de manière générale ?

Je n'ai jamais fait de différence entre le princeps et le générique. Mes parents et les pharmaciens me l'ayant présenté comme le même médicament avec la même efficacité mais moins cher. Je ne sais aujourd'hui toujours pas la différence entre les deux à part le prix. Je fais donc confiance autant au princeps qu'au générique.

- 2) Comment avez-vous vécu le passage du médicament princeps au médicament générique ?

Très bien, je n'ai pas de souvenir précis de ce changement. Il m'arrive aujourd'hui de prendre le princeps tout comme le générique, tout dépend de ce que le pharmacien me vend. Certains ne demandent même pas si je suis d'accord pour le générique et me le donne directement.

- 3) Comment votre professionnel de santé vous a-t-il informé de ce passage du mdc princeps au mdc générique ?

Il ne l'a pas fait. C'est un pharmacien qui m'a demandé si j'étais d'accord et c'est à ce moment où j'ai demandé s'il y avait une différence d'efficacité. Avant cet échange, il me semble avoir pris le générique sans m'en rendre compte. Faisant confiance au pharmacien, celui-ci ne m'avait

pas présenté les deux médicaments. J'imagine que pour la contraception, la prise de générique est très banalisée.

4) Avez-vous eu des effets indésirables ?

Pour générique Diane 35 : Même effets indésirables que pour le princeps de Diane 35

Pour générique Minidril : aucun effets indésirables

#### IV. Conclusion

1) Avez-vous perdu confiance en :

- Votre traitement : Non pas du tout
- Et/ou votre prescripteur : Oui totalement et je cherche à changer. Mais cela n'est pas dû à la prescription en elle-même mais plus par rapport à l'expérience générale et la non écoute.
- Et/ou le système de santé en France : Pas du tout, je considère que comme toute profession, certaines personnes sont plus ou moins douées
- Et/ou le laboratoire producteur ? Non, je n'y prête pas vraiment attention

2) Quel traitement prenez-vous aujourd'hui ? Continuez-vous à acheter vos médicaments en pharmacie française ou hôpitaux français ?

Je continue de prendre ce que me vend le pharmacien c'est-à-dire que je ne prête pas attention s'il s'agit du générique ou princeps.

Conclusion de l'entretien :

Avez-vous de plus amples questions, ou d'autres commentaires ?

Souhaitez-vous que je vous tienne au courant des résultats de ma thèse ?

Merci beaucoup de votre participation, c'est grâce à votre participation que je peux mener à bien ma thèse.

Information du participant :

1. Lieu de rdv
2. Date de rdv : 09/05/2019
3. Âge : 22 ans
4. Pathologie ou sujet du traitement : Contraception
5. Médicament princeps : Diane 35 et Minidril
6. Etudiante en dernière année d'étude (Bac +5 école de commerce)

Entretien n°15

Introduction :

Je vous remercie grandement d'avoir accepté que je vous interview. Je suis Laura, étudiante en pharmacie et en marketing, je réalise ma thèse de fin d'étude sur l'effets de la mise sur le marché d'un médicament à marge thérapeutique étroite dont la formulation a été modifiée sur l'aspect psychologique, biologique mais aussi sur la perception envers le médicament des patients.

Je voudrais vous assurer que tout ce qui va être dit aujourd'hui entre vous et moi restera anonyme. Votre nom ne sera cité sous aucun prétexte.

Je voudrais aussi vous préciser qu'il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse, vous êtes l'expert de votre pathologie. Je cherche juste à comprendre vos pensées, vos appréhensions, vos ressentis à ce sujet.

Et enfin, je me permets de vous demander si je peux enregistrer vocalement notre conversation.

Merci encore pour votre temps et pour votre aide.

Est-ce que vous avez des questions ?

## I. La pathologie du patient

Tout d'abord, je voudrais avoir quelques renseignements sur l'histoire de votre pathologie.

1) Êtes-vous en hyper ou en hypothyroïdie ?

Au moment où je suis tombée enceinte en 2007 mon médecin traitant m'a fait faire une prise de sang et a détecté une hypothyroïdie, ma mère avait déjà une hypothyroïdie.

2) Savez-vous qu'est-ce qui a déclenché la pathologie ?

On ne sait pas trop

3) Comment le vivez-vous au quotidien ?

Très bien au début du traitement, l'ancienne formule me convenait j'étais très bien.

J'ai d'autres pathologie comme le diabète et j'ai aussi eu deux cancers du sein.

Le Lévothyrox jusqu'à ce qu'ils changent la formule je n'avais aucun effet secondaire, je prenais mon traitement tous les jours correctement, ma TSH était stable.

## II. La confiance du patient en son traitement (ancienne formule/médicament princeps)

1) Lorsque vous étiez sous Levothyrox (ancienne formule) comment l'avez-vous vécu psychologiquement ?

Très bien cf I.3), juste quelques ajustements pour la posologie optimale

2) Avez-vous eu des effets indésirables ? Aucun EI.

- 3) Au niveau de vos analyses sanguines y'a-t-il eu une amélioration ? Oui clairement.
- 4) Votre pathologie est-elle stabilisée ? Oui

### III. La confiance du patient avec le médicament nouvelle formule/médicament générique

- 1) Avez-vous su que Levothyrox® avait changé de formulation avant de le prendre ?

Je le savais pas, il me semble que mon endocrino m'en avait parlé sans grande importance, on a changé la formule, elle me dit « on voit ce que ça donne ».

- 2) Comment l'avez-vous vécu psychologiquement ? Physiquement ? Biologiquement ?

Ça allait bien au début, ma TSH était bonne, mais après j'ai eu des effets indésirables incroyables : un peu comme une dépression, une très grande fatigue, je pleurais pour rien, je n'étais vraiment pas bien. J'ai dû me faire arrêter de travail. Je suis d'un naturel très optimiste et là j'étais en dessous de tout, j'étais tout le temps fatiguée, tout le temps au bord des larmes.

J'étais en arrêt, on allait bientôt me donner un cachet pour la dépression et tout à coup je me suis dit que c'était peut-être le médicament. J'avais arrêté le médicament pour le cholestérol parce qu'on a pensé que c'était mais y'avait pas d'amélioration.

Je transpirais, arrivée le matin au travail je devais me changer, j'avais tous les effets indésirables du Lévothyrox. J'avais mon cœur qui s'emballait, réveil en pleine nuit et ça me faisait peur. Je dormais mal j'avais des insomnies, du coup tout s'enchaîne je pleurais...

Avant de passer à la nouvelle formule, je suis allée en acheter en Italie, parce que j'avais rencontré des copines qui avaient des effets secondaires. Ma mère prend la nouvelle formule, elle a eu des petits soucis au début mais maintenant ça lui convient.

Après je me suis dit je dois passer à la nouvelle formule.

J'ai diminué simplement la posologie du Lévothyrox nouvelle formule et là 4-5 jours après j'allais beaucoup mieux, j'étais de nouveau gaie, j'avais d'autres effets secondaires j'étais encore très fatiguée, j'ai diminué jusqu'à en prendre qu'un quart. Et quand j'ai fait la prise de sang avant de re consulter ma TSH était à 28.100 mUI/L (le 10.12.18).

J'avais le moral au beau fixe mais ma TSH était une catastrophe, après je n'ai plus voulu le reprendre.

Je suis passée au Tcaps et ma TSH est à 2.050 mUI/L. Je m'en fous que ça ne soit pas remboursé, je suis trop bien maintenant.

3) Comment vous percevez vous par rapport à votre professionnel de santé ?

D'égal à égal en général

4) Votre pathologie est-elle (toujours) stabilisée ?

Aujourd'hui tout va bien.

5) Qu'est-ce que vous pensez des médicaments génériques de manière générale ?

Ça ne me dérange pas. Du moment que c'est clair, j'ai beaucoup de génériques, mon corps a dû s'habituer et ça se passe bien.

En diabète j'ai le sitagliptine et le xélévia (générique de la metformine) et ça se passe bien, Glyclazide (générique de diamicron) et ça se passe aussi très bien, j'ai aucun problème.



Par contre ce que j'aime pas c'est qu'on me change sans arrêt de marque, je veux bien le générique mais pas toujours changer. Là ça marche bien donc je ne veux pas qu'on me change.

#### IV. Conclusion

1) Quel est aujourd'hui votre niveau de confiance à l'égard de :

- Votre traitement
- Et/ou votre prescripteur
- Et/ou le système de santé en France
- Et/ou le laboratoire producteur ?

Oui, le laboratoire je n'ai plus confiance parce que j'ai été trop mal, ils auraient dû informer davantage avant le changement, peut-être aussi que l'endocrino aurait dû m'en parler un peu plus.

2) Est-ce que vous suivez les préconisations de vos professionnels de santé ?

Oui par exemple le Tcaps je le prends 30 mins avant de manger le matin, je suis bien les conseils. Je fais attention par exemple pour la diabète les médicaments c'est pendant le repas, il faut faire attention.

3) Dorénavant, comment vivez-vous votre pathologie/traitement dans la vie de tous les jours ?

Tout va bien.

4) Quel traitement prenez-vous aujourd'hui ? Prenez-vous le médicament générique ou le princeps ?

Je prends le Tcaps, ça me coûte 13 euros par mois, mais je préfère payer et ne pas avoir de problème.

5) Continuez-vous à acheter un traitement français ? Oui.

6) Pour vous c'est quoi maîtriser sa pathologie ?

Si on vous donne un traitement, il faut bien le suivre, c'est important. Par exemple pour les heures de prise, avant ou après le repas etc. Si on ne suit pas les recommandations, les résultats seront faussés, c'est d'ailleurs comme ça que je me suis rendue compte que c'était le médicament le problème au moment du Lévothyrox.

#### Conclusion de l'entretien :

Avez-vous de plus amples questions, ou d'autres commentaires ?

Souhaitez-vous que je vous tienne au courant des résultats de ma thèse ?

Merci beaucoup de votre participation, c'est grâce à votre participation que je peux mener à bien ma thèse.

#### Information du participant :

1. Lieu de rdv : entretien téléphonique

2. Date de rdv : 10/05/19

3. Âge : 53 ans

4. Mère au foyer

Entretien n°16

Introduction :

Je vous remercie grandement d'avoir accepté que je vous interview. Je suis Laura, étudiante en pharmacie et en marketing, je réalise ma thèse de fin d'étude sur l'effets de la mise sur le marché d'un médicament à marge thérapeutique étroite dont la formulation a été modifiée sur l'aspect psychologique, biologique mais aussi sur la perception envers le médicament des patients.

Je voudrais vous assurer que tout ce qui va être dit aujourd'hui entre vous et moi restera anonyme. Votre nom ne sera cité sous aucun prétexte.

Je voudrais aussi vous préciser qu'il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse, vous êtes l'expert de votre pathologie. Je cherche juste à comprendre vos pensées, vos appréhensions, vos ressentis à ce sujet.

Et enfin, je me permets de vous demander si je peux enregistrer vocalement notre conversation.

Merci encore pour votre temps et pour votre aide.

Est-ce que vous avez des questions ?

I. La pathologie du patient

Tout d'abord, je voudrais avoir quelques renseignements sur l'histoire de votre pathologie.

1) Êtes-vous en hyper ou en hypothyroïdie ?

On a constaté que j'avais un taux de TSH trop élevé, donc hypothyroïdie.

Je n'avais rien remarqué physiquement, ça s'est fait par hasard par la prise de sang.

2) Depuis combien de temps avez-vous cette pathologie ?

3 Ans

3) Savez-vous qu'est-ce qui a déclenché la pathologie ?

Non

4) Comment le vivez-vous au quotidien ?

Aucun problème, je prends mon médicament le matin et voilà. Ça ne me pèse pas du tout en ce moment (présent).

## II. La confiance du patient en son traitement (ancienne formule/médicament princeps)

1) Lorsque vous étiez sous Levothyrox (ancienne formule) comment l'avez-vous vécu psychologiquement ?

Comme un médicament qu'il faut prendre, j'ai commencé à 50 microgrammes, comme la pilule.

Psychologiquement aucun problème.

2) Avez-vous eu des effets indésirables ?

Pas du tout.

3) Au niveau de vos analyses sanguines y'a-t-il eu une amélioration ?

Ça s'est stabilisé, cependant il a fallu ajuster à 75 microgrammes et ça a été bon.

4) Votre pathologie était-elle stabilisée ? Oui.

III. La confiance du patient avec le médicament ancienne formule/médicament générique

1) Avez-vous su que Levothyrox® avait changé de formulation avant de le prendre ?

Non. C'est l'emballage qui a changé.

On m'a dit c'est exactement la même chose, l'emballage a changé c'est tout, mais je ne savais rien sur le changement de formule.

2) Comment l'avez-vous vécu psychologiquement ?

Au début, rien du tout, après j'ai entendu parler des gens qui ont eu des problèmes et puis j'ai compris et j'ai fait la liaison avec mes problèmes.

J'avais de la diarrhée matin midi soir et nuit, je commençais à perdre des cheveux par touffes et j'avais des nausées. Au début je me suis dit c'est pas grave, je suis pas très bien ça va passer, et puis j'ai compris que c'était pas normal et que peut-être c'était lié au médicament.

Tôt ou tard j'aurais consulté, parce que ce n'était pas normal la diarrhée en continue, fatigue extrême.

Après plusieurs prises de sang, j'ai dû augmenter le dosage à 100 microgrammes parce que la TSH était trop élevée.

3) Comment votre professionnel de santé vous a-t-il informé de ce passage du mdc princeps au mdc générique ?

Après coup j'ai consulté, d'autres personnes avaient signalé des problèmes, et donc j'ai essayé Euthyrox. Au bout de 2 mois je suis passée à 75 microgrammes, et depuis je n'ai plus d'effets indésirables (chutes de cheveux, fatigue, diarrhée, déprime).

J'achète mon médicament en Allemagne par le biais d'une amie, je suis Allemande mais je vis en France, il faut envoyer un tas de papiers pour se faire rembourser c'est un peu compliqué mais bon.

4) Comment vous percevez-vous par rapport à votre professionnel de santé ?

D'égal à égal

5) Au niveau de vos analyses sanguines y'a-t-il eu un changement ?

Parfait

6) Votre pathologie est-elle (toujours) stabilisée ?

Oui

#### IV. Conclusion

1) Quel est aujourd'hui votre niveau de confiance à l'égard de :

- Votre traitement
- Et/ou votre prescripteur
- Et/ou le système de santé en France
- Et/ou le laboratoire producteur ?

Oui j'ai perdu confiance en mon traitement Lévothyrox la nouvelle formule, Madame X m'a proposé une autre formule qui vient de sortir apparemment, moi je veux rester sous Euthyrox parce que tout va bien. Je ne veux plus prendre le Lévothyrox.

Je n'ai pas perdu confiance en mon endocrinologue. C'était tellement tordu cette histoire que les pauvres médecins ils n'y étaient pour rien.

Le système de santé en France, les laboratoires je suis totalement satisfaite.

2) Est-ce que vous suivez les préconisations de vos professionnels de santé ?

Oui totalement.

3) Dorénavant, comment vivez-vous votre pathologie/traitement dans la vie de tous les jours ?

Tout va bien.

4) Qu'est-ce que vous pensez du médicament générique de manière générale ?

Je suis totalement pour, en Allemagne ça a existé avant comme l'écologie le tri etc, je suis totalement pour !

5) Continuez-vous à acheter un traitement français ?

Je l'achète en Allemagne.

Conclusion de l'entretien :

Avez-vous de plus amples questions, ou d'autres commentaires ?

Souhaitez-vous que je vous tienne au courant des résultats de ma thèse ?

Merci beaucoup de votre participation, c'est grâce à votre participation que je peux mener à bien ma thèse.

Information du participant :

1. Lieu de rdv : entretien téléphonique
2. Date de rdv : 11/05/19
3. Âge : 60 ans
4. Retraitée, ancienne cadre



## VII. Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

*Source Ordre National des Pharmaciens*

# **LAUNCH OF GENERICS DRUGS : EFFECTS ON PATIENTS' CONFIDENCE, BIOLOGICAL ANALYSIS OF PATIENTS AND PHARMACEUTICAL FIRMS' MARKETING STRATEGIES**

CHAMPSAUR Laura - 2020

---

## **ABSTRACT**

Since nearly 20 years, the generics medicines are in French patients and health professionals' life, however it still toils today to inspire trust. Numerous measures have been implemented by public authorities without success. We can legitimately ask ourselves if placing generics drugs on the market has an impact on patients' confidence, their biological analysis and pharmaceutical firms' marketing strategies?

In order to answer this question, we used a qualitative method via semi-directive interviews with patients that have been treated with Lévothyrox old and new formula, patients that have been treated with originator product and its generic and health workers (doctors, pharmacists, nurses) from the 27<sup>th</sup> of February until the 11<sup>th</sup> of May 2019.

---

**KEYWORDS : Generics – Substitution – Perception – Confidence – Strategies**

---

**TITRE : MISE SUR LE MARCHE D'UN MEDICAMENT GENERIQUE : EFFETS SUR LA CONFIANCE-PATIENT, LES ANALYSES BIOLOGIQUES DES PATIENTS ET LES STRATEGIES MARKETING DES FIRMES PHARMACEUTIQUES**

---

RÉSUMÉ

Depuis presque 20 ans, les médicaments génériques sont arrivés dans la vie des patients et des professionnels de santé français, pourtant ils peinent encore aujourd’hui à inspirer confiance. De nombreuses mesures ont été mises en place par les pouvoirs publics pour généraliser leurs prescriptions mais en vain. Nous pouvons donc légitimement nous demander s’il existe un impact de la mise sur le marché des médicaments génériques sur la confiance des patients, leurs analyses biologiques et les stratégies marketing des firmes pharmaceutiques ?

Pour cela nous avons utilisés une étude qualitative par le biais d’entretiens semi-directifs auprès de patients ayant été traités par le Lévothyrox ancienne et nouvelle formule, de patients ayant été traités par un médicament princeps puis son générique, de professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers) du 27 Février au 11 Mai 2019.

---

Titre et résumé en anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

---

DISCIPLINES ADMINISTRATIVES : MARKETING MANAGEMENT & PHARMACIE

---

MOTS-CLEFS : Génériques – Substitution – Perception – Confiance – Stratégies

---

Directeur de thèse : Monsieur Pascal PRINDERRE

---