

**UNIVERSITE TOULOUSE III- PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2009

THESE 2009 TOU3 2062

**THESE  
POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Isabelle OSTAN**

**PERCEPTION DU MEDICAMENT GENERIQUE DIX  
ANS APRES LE DROIT DE SUBSTITUTION :  
ENQUÊTE AUPRES DE PHARMACIENS D'OFFICINE  
ET DE PATIENTS EN HAUTE-GARONNE**

Le 16 Décembre 2009

**Directeur de thèse : Madame Haleh BAGHERI**

**JURY**

Président : Madame Florence TABOULET Professeur de Droit et Economie de la Santé à la faculté de pharmacie de Toulouse

1<sup>er</sup> assesseur : Madame Haleh BAGHERI Praticien Hospitalier – Service de Pharmacologie Clinique - Centre de Pharmacovigilance de Midi-Pyrénées

2<sup>ème</sup> assesseur : Monsieur Jean-Paul CARME Médecin généraliste à Toulouse

3<sup>ème</sup> assesseur : Mademoiselle Agnès LAPALU Pharmacien d'officine à Toulouse

# REMERCIEMENTS

## **Aux membres du jury**

### **Madame Florence TABOULET,**

Je suis très honorée que vous ayez accepté de présider ce jury,  
Pour votre disponibilité ainsi que le temps accordé à la relecture de ce travail,  
Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mes plus sincères remerciements.

### **Madame Haleh BAGHERI,**

Vous m'avez fait l'honneur d'encadrer mon travail,  
Je vous remercie pour tous vos conseils,  
Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

### **Monsieur Jean-Paul CARME**

Pour votre accueil durant mon enquête,  
Pour votre présence au sein de ce jury,  
Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

### **Mademoiselle Agnès LAPALU,**

Je suis très touchée que vous ayez accepté de siéger à ce jury.  
Pour la formation de qualité que vous m'avez apportée durant mon stage de fin de cursus,  
Pour votre rigueur en tant que pharmacien d'officine,  
Veuillez accepter ce travail comme le témoignage de ma plus profonde gratitude et de mon estime.

**A l'ensemble des pharmaciens d'officine ayant participé à l'enquête et tout particulièrement à Monsieur Robert PUJOL**

Pour le temps que vous avez accordé à cette étude,

Pour votre travail de tous les jours au plus proche des patients,

Un grand merci

**A l'ensemble des médecins ayant permis que leurs patients participent à l'enquête**

**Au Docteur ROCHICCIOLI**, cardiologue à la clinique Saint-Jean Languedoc de Toulouse

**Au docteur CHAVAROT**, gynécologue à Saint-Orens

**Au Docteur ROUGIE**, neurologue à Toulouse

**Au cabinet des Docteurs RUFIN-PERLES, GALISSIER et DUPORT-BLACHON**, respectivement endocrinologue, dermatologue et ophtalmologue à Ramonville

**Au cabinet des Docteurs SAINT-MARTIN, DESSUS et FRAY**, généralistes à Roques sur Garonne

**Au docteur CUBAYNES**, généraliste à Castanet

**Au cabinet des Docteurs BRATMANN et PITZARKI**, généralistes à Toulouse

**Au cabinet des Docteurs TURRAUD, DUBARRY et BLET**, généralistes à Colomiers

**Au cabinet des Docteurs CHAMOUN, CARRERE et PAGES**, respectivement généralistes et chirurgiens-dentistes à Ramonville

**Au cabinet des Docteurs CARME, MARTINEZ, CAILLENS et PISTRE**, généralistes à Toulouse

Merci à vous ainsi qu'à vos secrétaires d'avoir accepté si généreusement de m'aider à réaliser cette enquête.

**Aux patients**

Merci à tous ceux qui se sont réellement investis dans le remplissage du questionnaire afin que je cerne au mieux leurs perceptions.

**A mes ami(e)s les plus proches,**

Soyez assurés de mon amitié.

Un grand merci à Fanny pour tous ses conseils lors de la saisie des données,

Une pensée toute particulière pour Marie-Lothe qui nous a quittés trop tôt ; nous ne t'oublions pas.

**A ma proche famille,**

**Maman,**

**Tatie Ginette,**

**Parrain,**

**Mamie,**

**Ludovic,**

Merci de m'avoir épaulée tout au long de mes études,

Considérez ce travail comme l'aboutissement de votre soutien sans faille.

# SOMMAIRE

---

LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
LISTE DES GRAPHIQUES ET FIGURES.....	12
INTRODUCTION.....	14

## SECTION I : LE MEDICAMENT GENERIQUE VU SOUS DIFFERENTS ANGLES

### A. ASPECTS PHARMACOLOGIQUES, POLITIQUES, REGLEMENTAIRES ET ECONOMIQUES

I/ GENERALITES .....	15
I.1 Définition du médicament générique .....	15
I.2 Les différents types de médicament générique.....	15
I.3 Les excipients.....	15
I.3.a) Définition et rôles.....	15
I.3.b) Les Excipients à Effets Notoires (EEN).....	16
I.4 Bioéquivalence .....	16
I.4.a) Définition.....	16
I.4.b) Résumé du déroulement d'une étude de bioéquivalence.....	17
I.4.c) Quantification de la biodisponibilité d'une molécule .....	17
I.4.d) Variations des protocoles d'études de bioéquivalence .....	19
I.4.e) Exonération des essais de bioéquivalence .....	19
I.5 Dénomination d'un médicament générique .....	19
I.6 Le répertoire officiel des médicaments génériques.....	20
II/ CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT : DU PRINCEPS AU GENERIQUE .....	20
II.1 Droit des brevets appliqués au médicament .....	20
II.2 La durée du brevet .....	21
II.3 Le Certificat complémentaire de protection (CCP) .....	21
II.4 La protection des données .....	22
II.5 L'arrivée du médicament générique .....	22
II.6 Identité des laboratoires génériqueurs.....	24
II.7 Remboursement et fixation du prix des médicaments génériques en ville.....	24
II.7.a) Conditions de remboursement .....	24
II.7.b) Fixation du prix des médicaments génériques remboursables.....	26

III/ CHRONOLOGIE DES ACTIONS DES POUVOIRS PUBLICS EN FAVEUR DU DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS GENERIQUES EN FRANCE.....	27
III.1 Du milieu à la fin des années 90 : 1 <sup>ère</sup> série de mesures marquée par le droit de substitution accordé aux pharmaciens.....	27
III.2 Début des années 2000 : 2 <sup>ème</sup> série de mesures marquée par la prescription en DCI et le TFR <sup>10;12</sup> .....	28
III.3 Milieu des années 2000 à nos jours : 3 <sup>ème</sup> série de mesures marquée par le dispositif tiers-payant contre générique.....	29
 IV / IMPACTS POSITIFS ET NEGATIFS SUR LE DEVELOPPEMENT DES GENERIQUES.....	 31
IV.1 Présentation détaillée de quatre facteurs de croissance.....	31
IV.1.a) Le pharmacien et le droit de substitution .....	31
IV.1.b) Le médecin et la prescription en DCI.....	32
IV.1.c) Le patient et sa responsabilisation.....	33
IV.2 Quelques freins .....	34
IV.2.a) Stratégies de contournement des génériques .....	34
IV.2.b) Influence des laboratoires sur les professionnels de santé .....	38
IV.2.c) TFR : véritable facteur de croissance ou frein ? .....	38
 V / EVOLUTION DU MARCHE DES GENERIQUES EN FRANCE .....	 39
V.1 Evolution constante.....	39
V.2 Economies réalisées .....	39
V.3 Disparités dans la substitution .....	40
V.4 Disparités en fonction des régions .....	41
 <b>B. ASPECTS CONTROVERSEES ET SOLUTIONS</b>	
I/ LIMITES DES ESSAIS DE BIOEQUIVALENCE .....	43
I.1 Comparaison de l'écart cinétique princeps-générique .....	43
I.2 Le terrain d'étude .....	43
 II/ AUTRES LIMITES .....	 44
II.1 La galénique.....	44
II.2 Médicament et effet nocebo.....	44
 III/ INQUIETUDE SUR CERTAINS GENERIQUES ? .....	 45
III.1 Cas des antiépileptiques.....	45
III.1.a) Les interrogations de la LFCE.....	45

III.1.b)	Ouverture d'une enquête officielle par le CRPV de Rennes .....	46
III.1.c)	Conclusions.....	48
III.2	Cas d'un analgésique : le DUROGESIC® .....	49
IV/	ACTIONS DES INSTITUTIONS DE SANTE.....	49
IV.1	Conclusions de l'AFSSAPS concernant les génériques d'antiépileptiques .....	49
IV.2	Décisions prises en dehors de l'hexagone.....	50
IV.3	Bilan français de pharmacovigilance en matière de médicaments génériques.....	50
IV.4	Les autres actions de l'AFSSAPS .....	51
IV.4.a)	Inspection .....	51
IV.4.b)	Contrôles en laboratoires.....	52
V /	PROPOSITIONS D'ACTION.....	53
V.1	Quelques pistes .....	53
V.2	Implication des différents acteurs de santé .....	54
<b>C. ASPECTS JURIDIQUES, FINANCIERS ET SOCIOLOGIQUES</b>		
I/	LES ENJEUX DU DROIT DE SUBSTITUTION POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE.....	55
I.1	Droit de substitution et responsabilités du pharmacien.....	55
I.1.a)	Responsabilités médecin-pharmacien vis-à-vis de la prescription .....	55
I.1.b)	Responsabilité vis-à-vis du patient.....	56
I.1.c)	Responsabilité vis-à-vis de la Sécurité Sociale .....	57
I.2	Génériques et incitation financière.....	58
I.2.a)	Marge légale .....	59
I.2.b)	Remises.....	59
I.2.c)	Marges arrière .....	60
I.3	Conciliation des intérêts sanitaires et financiers pour le pharmacien d'officine.....	60
II/	ANALYSE DES CHANGEMENTS INDUITS PAR LE MEDICAMENT GENERIQUE DANS LA RELATION MEDECIN-MALADE-PHARMACIEN.....	61
II.1	Le princeps et sa copie : reflet l'un de l'autre .....	61
II.1.a)	Et pourtant, une ressemblance pas toujours évidente .....	61
II.1.b)	Des effets diminués ? .....	62
II.1.c)	Un attachement moindre du patient au générique .....	63
II.2	Importance d'un discours cohérent entre médecins et pharmaciens vis-à-vis du patient...	64

## SECTION II : ENQUÊTE DE PERCEPTION EN HAUTE-GARONNE

AVANT-PROPOS : DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES ET MEDICALES CONCERNANT LE DEPARTEMENT DE HAUTE-GARONNE (31).....	67
I/ OBJECTIF.....	69
II/ MATERIELS ET METHODES .....	70
II.1 Mise en place des questionnaires .....	70
II.2 Modalités de diffusion.....	71
II.3 Saisie et traitement des données.....	71
III/ Résultats.....	72
III.1 Pharmaciens .....	72
III.1.a) Caractéristiques générales.....	72
III.1.b) Informations et sources sur les médicaments génériques.....	73
III.1.c) Ressenti vis-à-vis du médicament générique en lui-même et de la substitution .....	75
III.2 Patients.....	78
III.2.a) Données sociodémographiques et médicales des patients .....	78
III.2.b) Confiance, connaissances et interrogations vis-à-vis des génériques .....	81
III.2.c) Expériences personnelles des patients avec les médicaments génériques .....	83
IV / DISCUSSION.....	86
IV.1 Biais de l'étude .....	86
IV.2 Perception des pharmaciens .....	87
IV.2.a) Ressenti face aux premières vagues de génériques.....	87
IV.2.b) Freins à la substitution .....	87
IV.2.c) Droit de substitution et relation pharmacien-patient.....	88
IV.2.d) La qualité de l'acte de substitution .....	88
IV.3 Perception des patients.....	91
IV.3.a) Confiance teintée d'interrogations .....	92
IV.3.b) Origines de ces interrogations.....	92
IV.3.c) L'acte de substitution désormais ancré dans les mentalités .....	93
IV.3.d) Une minorité de réfractaires .....	94
CONCLUSION .....	96



ANNEXES.....	97
Annexe 1 : Extrait du répertoire des groupes génériques.....	98
Annexe 2 : Liste des EEN.....	99
Annexe 3 : Exemple de fiche proposée pour un EEN.....	101
Annexe 4 : Objectif de délivrance des génériques par département en 2009.....	102
Annexe 5 : Questionnaire pharmaciens.....	104
Annexe 6 : Statistiques questionnaires pharmaciens et remarques.....	107
Annexe 7: Questionnaires patients .....	113
Annexe 8 : Statistiques questionnaires patients et remarques.....	118
Annexe 9 : Répartition détaillée des patients en fonction de leurs pathologies.....	128
BIBLIOGRAPHIE.....	130

# LISTE DES ABBREVIATIONS

---

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé  
AMM : Autorisation de Mise sur la Marché  
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu  
AUC : Area Under Curve (Aire sous la courbe)  
BCB : Banque Claude Bernard  
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé  
CCP : Certificat Complémentaire de Protection  
C max : Concentration maximale  
CIM 10 : Classification Internationale des Maladies 10<sup>ème</sup> version  
CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie  
CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance  
CSP : Code de la Santé Publique  
CSS : Code de la Sécurité Sociale  
DCI : Dénomination Commune Internationale  
DDP : Distribution Directe aux Pharmacies  
EEN : Excipients à Effets Notoirs  
EGA : European Generic medicines Association  
EI : Effets Indésirables  
EMA : European Medicines Agency  
FDA : Food and Drug Administration  
FSE : Flux Sécurisé  
FSPF : Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France  
GEMME : GENérique MÊme MEDicament  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HTA : HyperTension Artérielle  
IC : Intervalle de Confiance  
IM : IntraMusculaire  
INPI : Institut National de la Propriété Individuelle  
IV : IntraVeineux  
JO : Journal Officiel  
JORF : Journal Officiel de la République Française  
LAP : Logiciels d'Aide à la Prescription  
LEEM : LEs Entreprises du Médicament  
LFCE : Ligue Française Contre l'Épilepsie  
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale  
MAE : Médicament AntiÉpileptique  
MTE : Marge Thérapeutique Étroite  
ONDAM : Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie  
PA : Principe Actif  
PFHT : Prix Fabricant Hors Taxe  
PPTC : Prix Public Toutes Taxes Comprises  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
RESIP : Recherche et Etudes en Systèmes Informatiques Professionnels  
SC : Sous Cutané

SMR : Service Médical Rendu

T max : Temps Maximum

TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

UNPF : Union Nationale des Pharmaciens d'Officine

USPO : Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine

# LISTE DES GRAPHIQUES

---

- Graphique n° 1 : Profils plasmatiques de deux médicaments bio-équivalents
- Graphique n° 2 : Test de bioéquivalence
- Graphique n° 3 : Décomposition du PPTTC d'un médicament avec un PFHT de 100 euros
- Graphique n° 4 : Répartition des pharmaciens en fonction de leur ancienneté d'exercice
- Graphique n° 5 : Degré de satisfaction des pharmaciens vis-à-vis des informations existantes sur les médicaments génériques
- Graphique n° 6 : Autres sources d'informations sur les génériques utilisées par les pharmaciens
- Graphique n° 7 : Exposition des craintes vécues par les pharmaciens lors de l'arrivée des génériques
- Graphique n° 8 : Taux de substitution atteint en 2008 par les pharmaciens interrogés
- Graphique n° 9 : Situation médicale des patients interrogés
- Graphique n° 10 : Répartition des patients par classe de pathologies
- Graphique n° 11 : Répartition des molécules citées en fonction de l'appellation des patients
- Graphique n° 12 : Niveau de confiance globale accordée par les patients aux médicaments génériques
- Graphique n° 13 : Degré de satisfaction des patients vis-à-vis du niveau d'information sur les médicaments génériques
- Graphique n° 14 : Questions revenant le plus souvent dans les interrogations des patients
- Graphique n° 15 : Les motivations de refus d'un générique

# LISTE DES FIGURES

---

- Figure n° 1 : Récapitulatif du cycle de vie des médicaments
- Figure n° 2 : Mise en place du dispositif « tiers-payant contre génériques » au 31 Décembre 2008
- Figure n° 3 : Taux de pénétration des génériques en Décembre 2008 et par département

# INTRODUCTION

---

Inconnus du grand public français il y a une quinzaine d'années encore, le médicament générique a fait son entrée dans notre système de santé en déficit et occupe depuis les années 2000, une place importante dans les médias médicaux et grand public. En effet, pas plus tard que le 31 Octobre 2009, au journal télévisé national, ont été annoncées les dernières mesures mises en place autour du générique pour l'année 2010.

Afin de promouvoir ce produit de santé formulé pour être la copie d'un médicament princeps et doté d'un potentiel économique pour l'Assurance Maladie, les pouvoirs publics n'ont cessé de mettre en place au fil des années des mesures mettant à contribution les trois grands protagonistes de la relation de soin, c'est-à-dire médecin, patient et pharmacien.

Parmi toutes ces mesures, le droit de substitution accordé aux pharmaciens en 1999, a été un levier important du développement de ces médicaments. Cependant, l'intégration de cette composante dans l'exercice quotidien officinal a suscité de nombreuses interrogations et soulevé quelques difficultés au départ.

Qu'en est-il actuellement du ressenti et de la connaissance des patients vis-à-vis de ces médicaments de plus en plus prescrits et délivrés ? Même si aujourd'hui le médicament générique fait partie intégrante du paysage médical, l'adhésion du patient, principal intéressé et consommateur, est-elle pour autant totale ?

Quel bilan les pharmaciens font-ils par rapport à ce droit de substitution qui leur a été accordé il y a dix ans déjà ?

Afin de répondre à ces questions, notre étude s'est articulée autour d'une enquête. Nous avons tenté d'évaluer conjointement la perception du professionnel de santé officinal à celle du patient lambda vis-à-vis du médicament générique en lui-même et de la substitution.

Dans un premier temps, nous présenterons le médicament générique sous différents aspects dans le cadre du circuit officinal de ville, puis, dans une seconde partie nous exposerons les résultats de notre enquête de perception réalisée dans le département de Haute-Garonne.

**SECTION I**  
**LE MEDICAMENT GENERIQUE VU SOUS**  
**DIFFERENTS ANGLES**

# A / ASPECTS PHARMACOLOGIQUES, REGLEMENTAIRES, POLITIQUES ET ECONOMIQUES

## I / GENERALITES

### I.1 Définition du médicament générique

Selon le Code de la Santé Publique (art. L. 5121.1-5) un médicament générique d'une spécialité de référence dite princeps, est un médicament qui a, la même composition qualitative en principe actif (PA), même composition quantitative, même forme pharmaceutique et qui montre une bioéquivalence avec cette spécialité de référence. Il faut souligner que les diverses formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme même forme pharmaceutique. D'autre part, les différents sels, esters, isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité.<sup>1</sup>

### I.2 Les différents types de médicament générique

<b>La copie-copie</b>	<b>Les médicaments essentiellement similaires</b>	<b>Les médicaments assimilables</b>
Même molécule Même dosage Même forme galénique Mêmes excipients	Même principe actif Même dosage Même forme galénique Excipients différents	Principe actif sous une autre forme chimique (sel au lieu de base) Même dosage Galénique différente (forme comprimé au lieu de gélule par exemple)

### I.3 Les excipients

#### I.3.a) Définition et rôles

Un excipient désigne toute substance autre que le principe actif dans un médicament, un cosmétique ou un aliment.

Son addition est destinée à conférer une consistance donnée, ou d'autres caractéristiques physiques ou gustatives particulières, au produit final, tout en évitant toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif.

Un excipient n'est donc pas défini par une composition chimique particulière mais par son utilisation, qui découle de ses propriétés physico-chimiques qui le rendent aptes à remplir son rôle d'excipient.

Les génériques peuvent avoir des excipients différents de la spécialité de référence ou des excipients identiques mais à une concentration différente. Il existe des excipients à effet notoire (EEN) dont la liste est définie par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Affaires et Produits de Santé (AFSSAPS) avec la nature des évènements pouvant survenir.

### **I.3.b) Les Excipients à Effets Notoires (EEN)**

La liste des EEN a été remise à jour par la Commission Européenne avec des propositions de libellés pour les annexes des Autorisations de Mise sur le Marché.

Ces recommandations européennes annulent et remplacent celles élaborées par l'AFSSAPS en 1999. Par ailleurs, il a été décidé que les excipients actuellement indiqués dans les AMM nationales selon les recommandations françaises de 1999, ne seraient pas repris dans les futures AMM nationales.

Un document, basé sur le Guideline Européen de 2003 a été élaboré par l'AFSSAPS, afin de traduire en français les libellés européens et d'intégrer les propositions de libellés dans les annexes. Ce document se présente sous forme de fiches pour chacun des EEN indiqué dans le Guideline de la CE. Une fiche a été élaborée pour chacun des EEN en fonction :

- de la voie d'administration
- des doses seuils de l'EEN

Et ceci, avec les libellés concernant l'effet notoire à inclure dans les rubriques des annexes correspondantes.

Ce document doit servir de recommandations pour les titulaires afin de faciliter la mise à jour des annexes des AMM, quand le produit contient un ou plusieurs de ses EEN.<sup>2</sup>

Les excipients bien que dénués de propriétés pharmacologiques et inertes, peuvent influencer la formulation et donc conditionner la vitesse de libération du PA ou engendrer des effets indésirables. Le médicament générique peut donc posséder des effets indésirables ou des précautions d'emploi qui lui sont propres.

## **I.4 Bioéquivalence**

### **I.4.a) Définition**

Deux médicaments sont dits bio-équivalents s'ils présentent une biodisponibilité identique. La biodisponibilité étant la fraction de la dose de médicament qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint.<sup>1</sup>



#### I.4.b) Résumé du déroulement d'une étude de bioéquivalence

Les études bioéquivalence sont menées selon les Directives Européennes et, comme pour toute étude clinique, les règles générales de Bonne Pratiques Cliniques doivent être respectées.

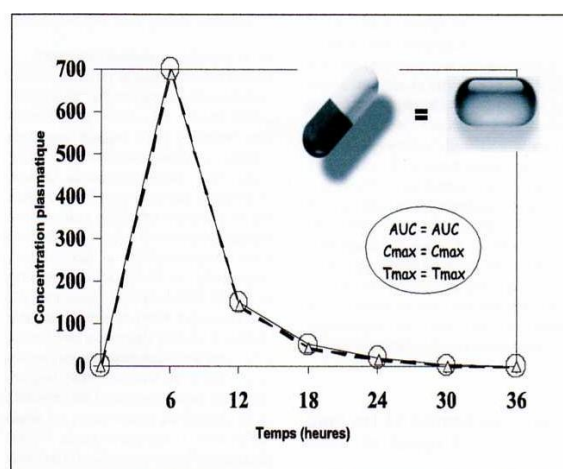
Le choix des sujets, la randomisation, les critères de jugement avec les bornes, les différents temps et les conditions de prélèvement ou de conservation des échantillons, la durée de l'étude doivent être strictement précisés avant le début de l'étude. La méthode de dosage des échantillons doit être sensible, reproductible et préalablement validée.

Un essai de bioéquivalence est en général mené selon un plan croisé à deux séquences de deux périodes, c'est-à-dire que chaque sujet reçoit dans un ordre aléatoire chacun des deux médicaments à comparer. Une seule dose de chaque médicament est administrée lors de chaque séquence à chacun des sujets. Une période de wash-out (intervalle libre sans traitement) d'au moins cinq fois la demi-vie d'élimination doit être observée entre les deux administrations. Toutes les sources de variabilité sont minimisées pour essayer d'isoler au maximum le paramètre étudié. Par conséquent, le groupe de sujets doit être homogène (âge, sexe, ratio, poids). D'autre part, les conditions d'administration du médicament et de prélèvement des échantillons sanguins, la prise d'aliments et de lipides, les heures de levée et de coucher sont strictement standardisés.<sup>3</sup>

#### I.4.c) Quantification de la biodisponibilité d'une molécule

La biodisponibilité est quantifiée par l'aire sous la courbe (AUC) de la concentration plasmatique en fonction du temps. La quantité de médicament atteignant la circulation générale est fonction de la dose administrée, de la quantité absorbée et les processus d'élimination. Donc plus la biodisponibilité est faible, plus ses variations ont des conséquences sur la dose reçue par le patient.

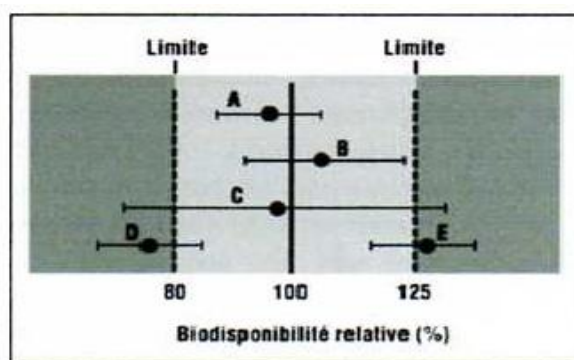
**Graphique n°1 : Profils plasmatiques de deux médicaments bioéquivalents<sup>4</sup>**



La bioéquivalence du générique par rapport à son princeps est démontrée si les valeurs exprimant la quantité et la vitesse de passage du principe actif (PA) au niveau systémique (AUC, Cmax, Tmax) ne diffèrent pas plus de 20 à 25 %. En effet, il est nécessaire d'évaluer l'intervalle de confiance à 90 % du rapport des moyennes (molécule testée / molécule de référence) pour les paramètres étudiés (AUC et Cmax). Selon les règles européennes actuellement en vigueur, l'intervalle de confiance à 90 % pour AUC et Cmax doit se trouver entre les limites de 80 % et 125 %.<sup>1</sup>

$$0,80 < \frac{\text{AUC Générique}}{\text{AUC Princeps}} < 1,25$$

Graphique n° 2 : Test de bioéquivalence <sup>4</sup>



Test de bioéquivalence sur 5 molécules  
Ex : A : Bioéquivalence – D, E : Non bioéquivalence

### Résumé des caractéristiques de bioéquivalence entre princeps et générique

	Princeps	Générique
<b>Principe actif</b>	référence	identique
<b>Forme galénique</b>	référence	similaire
<b>Dose par unité de prise</b>	référence	identique
<b>Excipients</b>	éventuellement différents	
<b>(AUC, Cmax, Tmax)</b>	référence	similaire ± 20 %

N.B : L'importance de la variation de la biodisponibilité (F) dépend de la nature et des paramètres cinétiques du médicament : plus la biodisponibilité est faible, plus les variations ont des conséquences :

- Si F = 90 %, une variation d'AUC de 5 % entraîne une variation minime de F de 85-95 %.
- Si F=10 %, une variation d'AUC de 5 % entraîne une variation importante de F

#### **I.4.d) Variations des protocoles d'études de bioéquivalence**

Un protocole spécifique, décrit dans les recommandations générales de la FDA ou de l'EMA, existe pour des situations particulières identifiées. La FDA a même adapté et publié des protocoles précis pour un certain nombre de principes actifs. Les formes à libération modifiée, les PA à marge thérapeutique étroite, les PA à pharmacocinétique non linéaire ou ceux à haute variabilité sont les principales situations rencontrées par les laboratoires.<sup>5</sup>

#### **I.4.e) Exonération des essais de bioéquivalence**

En France, les critères de dispense de ces essais de bioéquivalence sont principalement basés sur l'absence de risque représenté par le générique. D'après l'article 55121-9 du Code de la Santé Publique, le directeur de l'AFSSAPS peut exonérer un générique des études de bioéquivalence si la spécialité répond à au moins une des deux conditions suivantes<sup>6</sup>:

- Le dossier d'AMM du générique correspond à une simple duplication du dossier d'AMM de la spécialité de référence et les techniques, le lieu de production et l'origine du PA sont identiques à ceux du princeps
- La biodisponibilité du générique n'est pas susceptible de différer de celle du princeps, compte tenu des différentes données (composition qualitative et quantitative, voie d'administration, contrôles et mode de préparation, essais comparatifs de dissolution in vitro...)

### **I.5 Dénomination d'un médicament générique**

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

- une dénomination commune assortie d'une marque ou du nom de fabricant (Ex : Tétrazépam® Biogaran 50 mg)
- nom de fantaisie suivi de « Gé » (Ex : Panos®Gé 50 mg)

Tous deux génériques du MYOLASTAN®

## **I.6 Le répertoire officiel des médicaments génériques**

Dès lors que la spécialité est identifiée comme un médicament générique, elle fait l'objet d'une inscription au répertoire des groupes génériques, conformément aux dispositions de l'article L. 5121-10 du Code de la santé publique.

Ce répertoire a pour intérêt de lister pour un même médicament de référence, l'ensemble des spécialités génériques qui ont été évaluées comme présentant les critères d'efficacité et de sécurité. Le répertoire des groupes génériques présente les spécialités incluses dans chaque groupe générique, en précisant leur dosage et leur forme pharmaceutique. Les groupes génériques sont regroupés par principe actif désigné par sa dénomination commune et par voie d'administration. Le répertoire des groupes génériques indique, pour chaque spécialité, sa dénomination, le nom du titulaire de l'AMM et, s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant la spécialité, ainsi que, le cas échéant, les excipients à effets notoires qu'elle contient.

Surtout, ce répertoire des groupes génériques énumère, en annexe 2, **tous les excipients à effet notoire** en déclinant pour chacun d'eux leur signalement ainsi que les effets notoires susceptibles d'y être associés.

Le répertoire des groupes génériques est régulièrement mis à jour par l'AFSSAPS (l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Affaires et Produits de Santé), conformément aux dispositions prévues par l'article L 5121-10 du Code de la Santé publique ; dès qu'un médicament générique obtient son AMM, le directeur général de l'AFSSAPS informe le détenteur du brevet du princeps de cet octroi dans le mois qui suit.<sup>7</sup>

Il a ensuite 60 jours pour inscrire automatiquement le médicament générique sur le répertoire des groupes génériques. Aujourd'hui, le répertoire compte près de 600 groupes génériques

Un médicament générique peut obtenir une AMM et être inscrit sur le répertoire des groupes génériques avant l'expiration du brevet de sa spécialité de référence.

Il ne pourra néanmoins être commercialisé qu'après l'expiration de ce brevet.<sup>8</sup>

## **II/ CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT : DU PRINCEPS AU GÉNÉRIQUE**

### **II.1 Droit des brevets appliqués au médicament**

Né progressivement, le droit de la propriété intellectuelle offre aujourd'hui un système fondamental pour le développement de l'innovation. Dans le secteur du médicament, c'est un des éléments fondamentaux.

Le brevet est un titre de propriété industrielle qui confère à son titulaire une exclusivité commerciale temporaire et territorialement limitée en contrepartie de la divulgation au public de l'innovation.

Dans le secteur pharmaceutique, on peut distinguer quatre grandes catégories de brevet :

- Le brevet de produit (nouvelle entité chimique, forme pharmaceutique...)
- Les brevets de procédés (synthèse industrielle)
- Les brevets d'indication thérapeutique
- Les brevets relatifs aux inventions biotechnologiques

Pour pouvoir déposer une demande de brevet auprès d'un office de propriété intellectuelle (l'INPI en France), le demandeur doit démontrer que son invention répond à trois critères :

- Nouveauté
- Implication d'une activité inventive
- Susceptible d'application industrielle

Il s'ajoute aux critères de brevetabilité deux autres conditions :

- D'une part, l'invention doit être exposée dans la demande de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter
- L'inventeur doit présenter toutes les caractéristiques et les propriétés du produit pour démontrer la qualité du principe actif.

## **II.2 La durée du brevet**

Le brevet a une durée limitée à 20 ans à compter du jour de dépôt de la demande. Cette durée et le titre lui-même ne sont pas renouvelables, comme l'est la marque par exemple. Dans la plupart des secteurs industriels, l'invention brevetée sera disponible sur le marché deux ou trois ans après le dépôt de brevet, parfois moins. Le détenteur du brevet dispose donc de 17 ou 18 ans d'exclusivité commerciale.

La règle est la même pour le médicament. Cependant, une nouvelle molécule dont le brevet vient d'être déposé fera encore l'objet de recherches, de mises au point et d'essais pendant une dizaine d'années. Outre le brevet, le médicament n'étant pas un produit innovant comme un autre, il doit obtenir une AMM avant d'être commercialisé. La vie d'un médicament innovant est donc conditionnée d'une part, par l'obtention d'un droit de propriété intellectuelle et, d'autre part, par la délivrance d'une AMM.

L'exclusivité commerciale conférée par le brevet est donc réduite du fait de la durée de la recherche et du temps d'examen des dossiers d'AMM. En moyenne, entre le dépôt du brevet et la commercialisation effective du médicament, le laboratoire doit prévoir un délai de 10 à 12 ans environ. L'application du droit commun ferait que le médicament ne serait en réalité protégé par le brevet qu'une dizaine d'années.

## **II.3 Le Certificat complémentaire de protection (CCP)**

Aussi afin de compenser la durée exceptionnellement longue de sa recherche, le médicament bénéficie en Europe d'un CCP qui prolonge la durée du brevet, au maximum pour cinq ans supplémentaires.

Ce CCP doit être demandé auprès de l'Office de propriété intellectuelle de l'Etat membre concerné, dans un délai de six mois à compter de la date à laquelle le médicament a obtenu son AMM.

En pratique, le médicament est donc en moyenne protégé commercialement pendant environ une quinzaine d'années (durée de validité du brevet au moment de la mise sur le marché prolongée du CCP).

## **II.4 La protection des données**

La protection des données correspond à la protection des résultats des études cliniques portées au dossier d'AMM de la spécialité de référence. Le régime de protection des brevets a été aménagé par une clause dite « Bolar » à l'occasion de la publication de la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. L'article 10 de la loi prévoit en effet que la protection des brevets ne s'applique pas « aux études et essais requis en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament, ainsi qu'aux actes nécessaires à leur réalisation et à l'obtention de l'autorisation ». Cette disposition vise à faciliter et accélérer la réalisation des essais en vue du dépôt des dossiers de demande d'AMM des médicaments génériques. Il en résulte que les résultats des études portées aux dossiers de demande d'AMM de médicaments originaux sont protégés pendant une durée de 8 ans à compter de l'obtention de la première AMM dans l'Union européenne.<sup>9</sup>

## **II.5 L'arrivée du médicament générique**

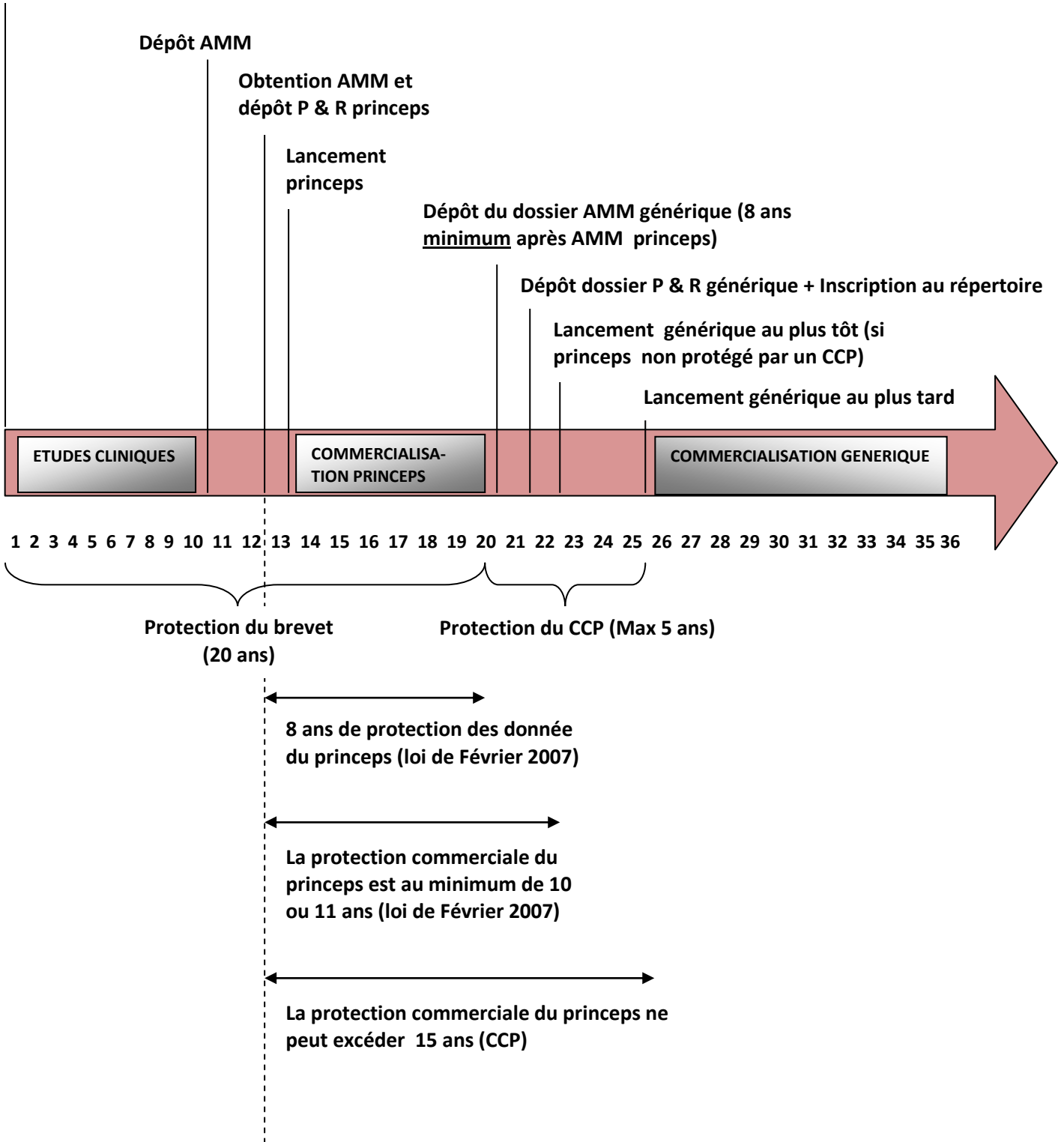
Lorsque les droits de propriété intellectuelle ont expiré, on dit que le brevet est échu et que l'invention « tombe dans le domaine public ». Dans ce cas, le médicament original peut être légalement copié, on parle alors de médicament générique. Il devient alors possible de demander l'autorisation de mise sur le marché de la copie ou du médicament essentiellement similaire pour le même emploi. L'enregistrement du dossier des génériques se fait à partir d'un dossier dit « allégé » avec **dispense des essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques**. Le dossier clinique contient une actualisation bibliographique accompagnée des études de bioéquivalence. Cependant, l'étude de bioéquivalence n'est pas exigée systématiquement si le générique satisfait aux critères pertinents figurant dans les lignes directrices. Des études de dissolution in vitro suffisent pour les médicaments à marge thérapeutique large, une solution orale de même concentration et même forme pharmaceutique que le princeps (excipient sans interaction avec l'absorption), une forme IV de même concentration en PA, une forme SC ou IM avec même type de solution (aqueuse ou huileuse) et même concentration en PA et même concentration en PA et même composition en excipient et les produits à action locale (nasale, cutanée, oculaire ...).

Un génériqueur n'est ainsi autorisé à déposer une demande d'AMM pour un médicament générique qu'au terme d'un délai de 8 ans à compter de l'obtention de l'AMM du médicament de référence.

Un médicament générique peut donc être commercialisé au plus tôt 10 ans après la première AMM du médicament de référence et au plus tard 15 ans après.<sup>10</sup>

Figure n° 1 : Récapitulatif du cycle de vie des médicaments

Dépôt du brevet de la molécule princeps



N.B : P & R = Prix et Remboursement

## **II.6 Identité des laboratoires génériqueurs**

Au niveau français : Le Gemme (GÉnérique, MÊme MEdicament) est une association créée en juin 2001 qui regroupe aujourd'hui dix laboratoires génériqueurs : Alter, Arrow génériques, Biogaran, EG labo, Ranbaxy, Ratiopharm, Sandoz, Teva, Winthrop médicaments et Zydus France. Cette association a pour objectif de constituer une plateforme de propositions à destination des décideurs pour promouvoir les génériques. Les propositions du Gemme visent notamment à lutter contre l'érosion du répertoire des groupes génériques.

Au niveau européen : l'EGA (European Generic medicines Association) a été créée en 1993 pour représenter les intérêts des industries génériques en Europe. Le Gemme est membre de l'EGA.<sup>10</sup>

## **II.7 Remboursement et fixation du prix des médicaments génériques en ville<sup>i</sup>**

Tous les médicaments y compris les génériques peuvent se classer selon deux catégories :

- Les médicaments inscrits sur la liste des produits remboursables
- Les médicaments non inscrits sur la liste des produits remboursables

Dans le 1<sup>er</sup> cas, il y a fixation des prix par les pouvoirs publics. Dans le 2<sup>nd</sup> cas, il existe une liberté des prix.

Dans les sous-chapitres suivants, nous tiendrons compte uniquement du cas des médicaments génériques inscrits sur la liste des produits remboursables dans le cadre du circuit officinal de ville.

### **II.7.a) Conditions de remboursement**

Les médicaments génériques sont présumés remplir la condition du Service Médical Rendu (SMR) de leur spécialité de référence. Ils bénéficient donc, par défaut, du même niveau de SMR que leur princeps, ce qui justifie un taux de remboursement identique à celui de la spécialité de référence.

D'après l'article R.163-3 du Code de la Santé Publique, l'appréciation de cet indice prend en compte :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles;
- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné;
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux;
- et son intérêt pour la santé publique.<sup>11</sup>

---

<sup>i</sup> Nous tenons uniquement compte des médicaments génériques suivant le circuit officinal de ville par opposition au circuit hospitalier que nous excluons.



## Taux de remboursement des médicaments en fonction du SMR

Service Médical rendu	Pathologies graves	Pathologies sans caractère de gravité
Majeur/Important	65 %	35 %
Modéré	35 %	35%
Faible	35 %	35 %
Insuffisant	0 %	0 %

Une spécialité générique peut-être inscrite sur la liste des médicaments remboursables avant expiration du brevet du princeps sans que cela ne puisse être considéré comme un acte de contrefaçon. La commercialisation reste en effet subordonnée à l'expiration du brevet du princeps. Les laboratoires titulaires d'une AMM princeps peuvent être tenus informés sur l'avancement de la procédure d'inscription au remboursement des spécialités génériques de leurs médicaments princeps. Cette disposition a été introduite dans l'avenant technique n° 2 à l'accord cadre signé le 29 janvier 2007 par le LEEM (Les Entreprises du Médicament) et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). Enfin, elle a été inscrite dans le Code de la Sécurité sociale (Art L162-17-4) par la loi n° 2007-248 du 26 février 2007.

L'avenant technique n° 2 à l'accord cadre fait du CEPS un médiateur entre les laboratoires de princeps et les génériqueurs. Il prévoit en effet que :

- Les laboratoires princeps ont la possibilité de déclarer au CEPS les dates d'expiration de leurs brevets. Ces déclarations sont rendues accessibles à tout laboratoire pharmaceutique qui le demande.
- Aucune inscription de générique sur la liste des médicaments remboursables et/ou agréés aux collectivités ne peut être publiée plus de six mois avant la date d'expiration des droits de propriété intellectuelle notifiés au Comité.
- Le CEPS informe le détenteur du brevet de la demande de commercialisation du générique correspondant avant la date de commercialisation déclarée.

Le LEEM précise que cette disposition vise à « prévenir une commercialisation prématurée de générique en faisant remonter les litiges éventuels avant cette commercialisation ». Conformément aux dispositions prévues par le décret n° 2004-1398 du 23 décembre 2004, c'est le directeur de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) qui prend la décision d'inscrire un médicament, qu'il soit ou non générique, sur la liste des médicaments remboursables et qui fixe le niveau de son taux de prise en charge. Il communique alors sa décision au ministre de la Santé, de la jeunesse et des sports qui accepte ou refuse cette décision d'inscription. Dès lors que le ministre a accepté cette décision, elle est publiée au Journal officiel (JO).

## II.7.b) Fixation du prix des médicaments génériques remboursables

La fixation du prix d'un médicament résulte entre autres :

- D'une négociation entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et l'industriel exploitant ; Ce prix est fonction de divers critères et en particulier de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).

Cet indice est appréciée à la fois par les comparaisons directes réalisées au cours des essais cliniques fournis dans les dossiers d'AMM et de transparence, et par des comparaisons indirectes, issues d'une synthèse de la littérature ou d'opinions d'experts, entre les performances du nouveau médicament et celles des produits existants. Il en résulte un classement du nouveau produit dans l'une des catégories suivantes<sup>11</sup> :

Amélioration du Service Médical Rendu	Niveau
Majeure	I
Importante	II
Modeste	III
Mineure	IV
Absente	V

Une ASMR de niveau V est typiquement le cas des médicaments génériques puisque ceux-ci sont fabriqués dans un but économique (Art. 163-3 du Code de la Sécurité Sociale).

Le comité de suivi des génériques, placé sous l'autorité du CEPS a décidé le 11 Septembre 2008 que :

- Les génériques seront désormais valorisés à 45 % du Prix Fabricant Hors Taxe (PFHT) du princeps
- Les groupes génériques non soumis à Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) après 18 mois de commercialisation subiront une baisse des prix de 12,5 % pour les princeps et 7 % pour les génériques.<sup>10</sup>

N.B : La notion de TFR sera explicitée dans les chapitres suivants.

### III/ CHRONOLOGIE DES ACTIONS DES POUVOIRS PUBLICS EN FAVEUR DU DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS GENERIQUES EN FRANCE

Dès le **25 Janvier 1994**, un 1<sup>er</sup> accord entre l'Etat français et l'industrie pharmaceutique avait été passé dans le cadre d'une **incitation à la création d'une offre générique**.

Le développement de ces derniers reste relativement récent en France. Il y a 10 ans, les ventes de ces médicaments étaient inférieures à 2 % de l'ensemble du marché des médicaments remboursables. Nous allons donc voir ici les mesures qui ont été prises successivement dans le cadre d'une politique de maîtrise des dépenses de santé et de développement des génériques en France.

#### III.1 Du milieu à la fin des années 90 : 1<sup>ère</sup> série de mesures marquée par le droit de substitution accordé aux pharmaciens<sup>10 ;12</sup>

DATES-CLES	MESURES GOUVERNEMENTALES
<b>Ordonnance du 24 avril 1996 (Plan JUPPE)</b>	<b>1<sup>ère</sup> définition du médicament générique posée</b> : «On entend par spécialité générique d'une autre spécialité, une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec l'autre spécialité a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Pour l'application du présent article, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.»
<b>1997 : Option conventionnelle médecin référent</b>	<b>Engagement des médecins à prescrire les médicaments les moins onéreux à concurrence d'au moins 10 % de la valeur de la prescription médicamenteuse, dont 3 % au titre des médicaments génériques.</b>
<b>La loi du 23 décembre 1998</b> de financement de la Sécurité sociale pour 1999	1 <sup>ère</sup> définition du médicament générique complétée en introduisant la <b>notion de spécialité de référence et de groupe générique</b> : « La spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques, constituent un groupe générique. »
<b>Décret du 11 juin 1999</b>	<b>Droit de substitution accordé aux pharmaciens d'officine</b>

### **III.2 Début des années 2000 : 2<sup>ème</sup> série de mesures marquée par la prescription en DCI et le TFR<sup>10 ;12</sup>**

<b>DATES-CLE</b>	<b>MESURES GOUVERNEMENTALES</b>
<b>Décret 2001-768 du 27 Août 2001</b>	La qualification d'un médicament comme générique n'est plus conditionnée par son inscription au répertoire des groupes génériques. C'est désormais l'AMM qui qualifie un médicament générique.
<b>Accord conventionnel « fondateur » du 5 Juin 2002</b>	<b>Incitation des médecins généralistes à la prescription en DCI</b>
<b>16 Mars 2003</b>	Décision de la Cour de Justice Européenne prononçant qu'une demande d'AMM pour un médicament générique peut-être déposée dès lors que le médicament princeps dispose d'une AMM au moment du dépôt de la demande générique. Il n'est pas nécessaire que le médicament princeps soit effectivement commercialisé.
<b>8 septembre 2003</b>	Introduction du <b>tarif forfaitaire de responsabilité (TFR)</b> pour plus de 450 spécialités pharmaceutiques
<b>Décembre 2003 Art 19 de la LFSS pour 2004</b>	Possibilité d'obtenir une AMM générique avant l'expiration du brevet de l'AMM princeps.
<b>Mai 2004</b>	<b>Nouvelle modalité d'inscription au répertoire des groupes génériques</b> (inscription automatique 60 jours après AMM) => introduction de la <b>notion d'inscription accélérée</b>
<b>Loi relative à l'assurance maladie (13 août 2004)</b>	Définition élargie du médicament générique prévue par la directive 2004/27/. (Cf « A.I.1-Généralités » de notre plan)

### III.3 Milieu des années 2000 à nos jours : 3<sup>ème</sup> série de mesures marquée par le dispositif tiers-payant contre générique<sup>10 ;12</sup>

<b>DATES-CLE</b>	<b>MESURES GOUVERNEMENTALES</b>
<b>12 Janvier 2005</b>	<b>Engagement de maîtrise médicalisée des médecins libéraux</b> à prescrire davantage dans le cadre du répertoire des génériques.
<b>18 Février 2005</b>	Introduction de la <b>notion d'AMM globale pour accélérer la commercialisation des génériques</b> . Les extensions de gamme d'une spécialité bénéficiant d'une AMM devront également faire l'objet d'une demande d'AMM mais ne bénéficieront pas d'une durée de protection supplémentaire.
<b>Janvier 2006</b>	<b>Accord entre les syndicats de pharmaciens et l'Assurance Maladie</b> fixant un <b>taux de pénétration des génériques à 70 % pour fin 2006</b> en échange de l'abandon de la généralisation du TFR à l'ensemble du répertoire.
<b>Mars 2006</b>	<b>Accord entre l'Assurance Maladie et les syndicats de médecins</b> pour accroître les prescriptions de génériques.
<b>28 Décembre 2006</b>	Signature d'un avenant à la convention pharmaceutique portant l' <b>objectif de pénétration des génériques à 75 % pour fin 2007</b> .
<b>Loi n° 2007-248 du 26 février 2007</b>	<b>Possibilité de créer des groupes génériques sans spécialité de référence</b> . «En l'absence de spécialité de référence, un groupe générique peut être constitué de spécialités ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont les caractéristiques en termes de sécurité et d'efficacité sont équivalentes ».
<b>15 Mars 2007</b>	Mise en œuvre du <b>dispositif tiers-payant contre génériques</b> dans les départements qui n'ont pas atteint l'objectif conventionnel fixé à 70 % de pénétration du générique en 2006.

<p>Décembre 2007</p>	<p>Signature d'un avenant à la Convention pharmaceutique portant l'objectif de pénétration des génériques à 80 % pour fin 2008.</p>
<p>Art de la LFSS pour 2009</p>	<p>La <b>prescription libellée en dénomination commune</b> est <b>obligatoire</b> pour les spécialités figurant dans un groupe générique mentionné au 5° de l'article L. 5121-1 du CSP (Annoncé au public au journal national du 31/10/09)</p> <p><b>Inscription au répertoire dans un même groupe générique, des formes comprimés et des formes gélules à libération modifiée.</b> Un même groupe pourra contenir les différentes présentations galéniques (comprimé ou gélule) d'une forme à libération modifiée. Par contre ce groupe ne mélangera pas des formes à libération immédiate et des formes à libération modifiée. Il semble que cette mesure sera appliquée immédiatement pour les nouvelles spécialités et les nouveaux groupes. Pour les spécialités et les groupes existants, l'application de cette mesure sera réalisée à la demande des laboratoires concernés.</p> <p><b>Inscription au répertoire, dans un groupe générique déjà existant, d'une deuxième spécialité de référence, ayant une « fraction thérapeutique active » identique à celle de la spécialité de référence existante.</b> Il s'agit ainsi de permettre l'inscription dans un groupe existant, en tant que spécialité de référence, d'un nouveau sel, ester ou isomère développé par le laboratoire princeps quand bien même il n'existerait pas de génériques spécifiques de ce nouveau sel dès lors que la substance qui est finalement libérée et agit dans l'organisme est qualitativement et quantitativement la même (« même fraction thérapeutique active ») et à condition « qu'elle ne présente pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité » par rapport à la spécialité déjà inscrite. L'inscription de cette deuxième spécialité de référence dans un groupe générique existant suppose que les deux spécialités de référence relèvent de la même AMM globale (Dossier complet), qu'elles soient bioéquivalentes et qu'elles ne présentent pas de propriétés différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. <b>Nous notons que les laboratoires génériqueurs auront désormais le droit de réaliser des copies conformes des princeps.</b></p>

## **IV / IMPACTS POSITIFS ET NEGATIFS SUR LE DEVELOPPEMENT DES GENERIQUES**

Toutes les mesures prises successivement en dix ans par les pouvoirs publics avaient évidemment pour but de contribuer au développement des médicaments génériques. Cependant, certaines de ces mesures ont eu plus d'impact que d'autres.

### **IV.1 Présentation détaillée de quatre facteurs de croissance**

#### **IV.1.a) Le pharmacien et le droit de substitution**

##### **➤ Les conditions d'exécution de ce droit**

Depuis le 12 juin 1999, ce droit permet aux pharmaciens de délivrer un autre médicament que celui qui a été prescrit par le médecin (art. L 5125-23 du CSP), dans le cadre exclusif du répertoire des groupes génériques de l'AFSSAPS (entre un princeps et un générique ou entre deux génériques). Les pharmaciens ne sont autorisés à exercer ce droit que sous certaines conditions<sup>13</sup> :

- Que la spécialité délivrée par substitution appartienne au même groupe générique que la spécialité prescrite.
- Que le médecin n'ait pas expressément apposé sur l'ordonnance la mention « non substituable ».
- Que cette substitution n'entraîne pas de dépense supplémentaire pour l'assurance maladie.

Afin de garantir le meilleur niveau de sécurité, des recommandations ont été émises par l'AFSSAPS concernant les EEN :

- Si la spécialité prescrite ne contient pas d'EEN, il est recommandé de choisir une spécialité dépourvu de tout EEN
- Si la spécialité prescrite contient un ou plusieurs EEN, il est recommandé de la substituer par un générique ayant le ou les mêmes EEN ou par un générique partiellement ou totalement dépourvu de ces EEN

Cependant, la substitution par une spécialité concernant un ou plusieurs EEN que ne présente pas la spécialité prescrite est possible, lorsqu'après interrogation, il apparaît que le patient ne présente pas de risques de survenue d'effets liés à ces EEN.

#### **IV.1.b) Le médecin et la prescription en DCI**

##### **➤ Des départements pilote quelques années auparavant**

Depuis 1996, la Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) de la Marne avait mené avec les praticiens du département une expérience pour développer le marché des génériques. 200 médecins volontaires avait d'abord participé à une évaluation de leurs prescriptions afin de mesurer comment ils pouvaient en diminuer le montant tout en garantissant la qualité des soins. Puis, en 1998, la CPAM les a incités à prescrire en DCI et leur a fourni des outils d'aide à la prescription. Les départements de la Meuse et du Rhône ont également entrepris des actions d'information importante en faveur de la DCI auprès des professionnels de santé (pharmaciens d'officine, prescripteurs). La Meuse obtient de bons résultats avec un taux de prescription en génériques supérieur à 40 % en 2001. Dans l'Essonne, à la même époque un accord avait aussi été passé entre la CPAM et 22 généralistes volontaires pour tester le mode de prescription en DCI et évaluer son impact économique.

##### **➤ Une idée approuvée**

L'avenant n° 10 qui transpose cet accord dans la convention précise, en effet, que les généralistes s'engagent, dans un premier temps, à rédiger en dénomination commune 25 % (en moyenne nationale) des lignes de prescriptions médicamenteuses dont la moitié au moins entre dans le champ du répertoire des génériques. L'idée de prescrire en DCI n'est pas nouvelle. Dans le bulletin de l'Ordre des médecins de Septembre 1999, le délégué aux affaires internationales du Conseil National se prononçait déjà en faveur de ce mode de prescription. Par ailleurs, la rédaction de la revue Prescrire s'est également montrée favorable à cette pratique professionnelle en publiant de nombreux dossiers à ce sujet entre 2000 et 2005. La loi de financement de la Sécurité sociale pour 2002 a permis aux médecins d'indiquer sur une ordonnance la dénomination du principe actif du médicament au lieu du nom de marque de la spécialité. Un amendement a stipulé en outre que la DCI apparaîtrait aussi lisiblement que le nom de fantaisie (police de caractères, taille et couleur identiques) sur les boîtes de médicaments. Un décret a précisé les conditions de prescription et de délivrance en DCI pour lever toute ambiguïté sur l'intention du prescripteur et simplifié le travail du pharmacien. Selon ce décret, le médecin doit indiquer sur une ordonnance libellée en DCI, le principe actif du médicament et sa forme moléculaire, son dosage, sa voie d'administration et sa forme pharmaceutique, sa posologie et, si nécessaire, le mode d'emploi du médicament.

##### **➤ L'incitation financière proposée aux médecins**

Les pouvoirs publics ont prévu dans l'accord du 5 Juin 2002 une revalorisation du tarif de la consultation médicale. En effet, il y a eu un passage des honoraires de 18,50 à 20 euros.<sup>14</sup>



#### IV.1.c) Le patient et sa responsabilisation

##### ➤ **Par le TFR**

La loi de financement de la Sécurité sociale pour 2003 a posé le principe du tarif forfaitaire de responsabilité. Il permet au CEPS de fixer un tarif unique qui sert de base de remboursement à l'ensemble des médicaments appartenant à un même groupe générique (princeps et génériques). Cette disposition permet d'associer un remboursement unique à des médicaments qui sont strictement identiques, quels que soient leurs prix. Cette mesure a été présentée comme une mesure de responsabilisation des patients qui, s'ils choisissaient d'utiliser un médicament princeps alors que des génériques moins chers étaient disponibles, devaient en assumer les conséquences financières. Concrètement, lorsqu'un médecin prescrit un médicament qui coûte 10 euros à un assuré, si celui-ci refuse que le pharmacien lui délivre le générique au prix "TFR" de 8 euros, il devra payer 2 euros de plus. A l'inverse, si l'assuré accepte le générique, il sera remboursé sur le prix qu'il a effectivement payé.

Au moment de sa création, le principe du TFR a été appliqué aux groupes génériques pour lesquels la pénétration du générique était comprise entre 10 % et 45 %. Devaient être systématiquement exclus de cette mesure les médicaments à SMR insuffisant et les médicaments trop récemment inscrits et pour lesquels les répartitions de part de marché n'avaient pas encore eu le temps de se stabiliser. Les premiers TFR ont été appliqués en septembre 2003.<sup>15</sup>

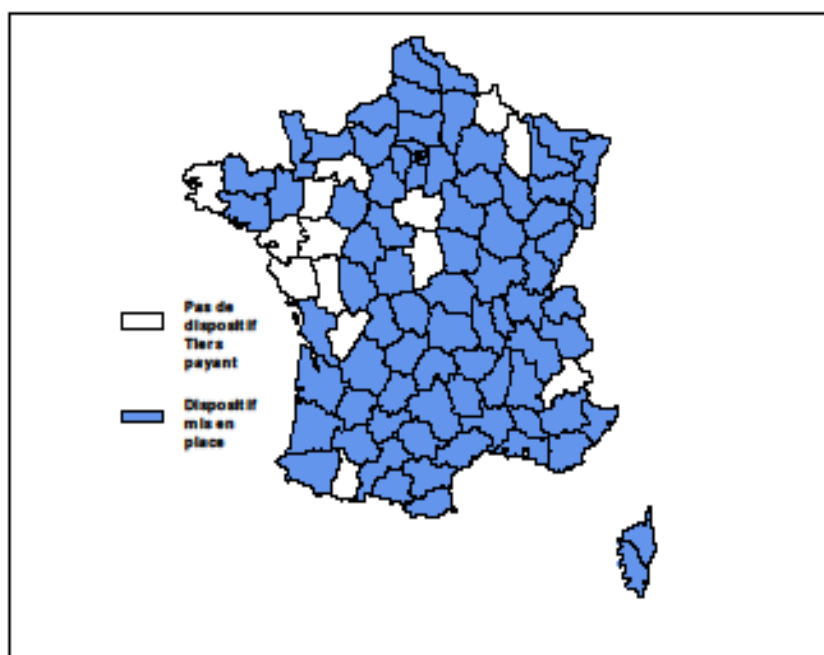
##### ➤ **Par le dispositif tiers-payant contre génériques**

Testé dans plusieurs départements en 2006 puis étendu en 2007 par les partenaires conventionnels (avenant n°2), le dispositif « Tiers payant contre génériques » a eu un effet dynamisant avéré sur l'augmentation du taux de génériques. En 2008, 86 départements ont mis en place ce dispositif contre 76 en 2007. Seuls 14 départements n'ont pas encore adopté ce dispositif.

Quelles sont les modalités pratiques de cette mesure ?

- **le patient accepte la substitution**  
Il conserve le bénéfice de la dispense d'avance des frais
- **le patient refuse la substitution (partiellement ou totalement)**  
Il ne bénéficie pas de la dispense d'avance des frais sur la totalité de l'ordonnance ou sur le médicament générique refusé (laissée à l'appréciation du pharmacien)
- **la substitution n'est pas possible**
  - le médecin qui a établi la prescription indique la mention « non substituable ». Le patient bénéficie de la dispense d'avance des frais.
  - le pharmacien juge impossible la substitution (raison médicale), il justifie la non substitution sur l'ordonnance. Le patient bénéficie de la dispense d'avance des frais.
- **Qui est concerné ?**  
Tous les assurés sont concernés, y compris les bénéficiaires de la CMU ou de l'Aide Médicale d'Etat.
- **L'exception !**  
Maintien de la dispense d'avance des frais pour les médicaments soumis au Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) et pour les médicaments de marque « princeps » ayant un prix inférieur ou égal à celui des génériques<sup>16</sup>.

**Figure n° 2 : Mise en place du dispositif « tiers-payant contre génériques »  
au 31 Décembre 2008<sup>16</sup>**



## **IV.2 Quelques freins**

La Direction générale Concurrence de la Commission Européenne a mené une enquête en 2008 pour vérifier si les firmes pharmaceutiques se livraient à des pratiques anticoncurrentielles. L'enquête a porté sur la période 2000-2007 et un échantillon de 219 spécialités.

Les entreprises innovantes utilisent une palette variée de stratégies pour étendre le plus possible la vie commerciale de leurs médicaments.<sup>17</sup>

### **IV.2.a) Stratégies de contournement des génériques**

#### **❖ Dépôts de brevets contre les médicaments génériques**

Une stratégie communément mise en œuvre est de déposer un nombre important de brevets pour le même médicament (formant les dites « grappes de brevets » ou « patent clusters » ou les dits « patents thickets »). Les documents rassemblés au cours de l'enquête confirment qu'un objectif important de cette stratégie est de retarder ou de bloquer l'entrée des médicaments génériques sur le marché.

Pris individuellement, des médicaments « block-busters » sont protégés par des brevets ou demandes de brevets pendantes pouvant atteindre le nombre de 1300 à travers l'Union Européenne et, certains dépôts de brevets ont lieu très tard dans le cycle de vie du médicament.

Les grappes de brevet peuvent être sources d'incertitudes pour les concurrents génériques en ce qui concerne le moment où ils peuvent commencer à développer leur médicament générique sans enfreindre un des nombreux (nouveaux) brevets.

Un second instrument utilisé par les entreprises innovantes apparaît être le dépôt de demandes de « brevet divisionnaire ». Les demandes de ce type de brevets autorisent le déposant, par exemple, à séparer une demande initiale (parente). L'examen des demandes divisionnaires continue même si la demande parente est retirée ou déboutée, ce qui peut augmenter l'insécurité juridique pour les entreprises génériques. On assiste à une multiplication des différends concernant les brevets initiés par les entreprises innovantes.

En voici un exemple récent du début de l'année 2009 :

- ART 50®, médicament indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles de l'arthrose est commercialisé en France depuis 1994. Son générique DIACERHEINE est substitué aux patients dès sa sortie dans le courant du 1<sup>er</sup> trimestre de 2009. Mais quelques semaines plus tard, les pharmaciens sont tenus de ne plus le substituer car le brevet du procédé de fabrication n'est pas encore tombé dans le domaine public alors que l'un des leurs brevets était lui, bien tombé dans le domaine public.

#### ❖ **Contre-attaque des génériqueurs**

Sur l'échantillon des médicaments étudiés, les entreprises de génériques se sont quasi exclusivement opposées aux brevets secondaires. Leurs positions ont prévalu dans 75 % des décisions finales rendues par l'Office européen des brevets (Chambre des recours incluse) sur la période 2000-2007, soit en obtenant la révocation du brevet ou la diminution de sa portée. Même si les entreprises de génériques s'opposent avec beaucoup de succès aux brevets secondaires des entreprises innovantes, il a fallu plus de deux ans pour obtenir 80 % des décisions finales. La durée de la procédure d'opposition (y compris la procédure de recours) limite considérablement la capacité des sociétés de génériques à clarifier, dans les meilleurs délais, l'état de la situation relative aux brevets d'un produit générique potentiel.

N.B : Le coût total des litiges sur les brevets au sein de l'Union Européenne concernant les 68 médicaments sur lesquels un litige a été rapporté sur la période 2000-2007, est estimé à plus de 420 millions d'euros.

#### ❖ **Accords amiables entre firmes innovantes et génériqueurs**

Les résultats préliminaires de l'enquête confirment que les entreprises innovantes et les entreprises de génériques ont conclu des règlements amiables au sein de l'Union Européenne afin de résoudre des différends, des oppositions, ou des litiges en matière de brevet.

Entre 2000 et Juin 2008, plus de 200 règlements amiables couvrant 49 médicaments ont été conclus. Au sein de ces médicaments 63 % figuraient parmi les médicaments qui se vendaient le mieux et ayant perdu leur exclusivité entre 2000 et 2007.

Dans plus de la moitié des règlements amiables en question, l'entreprise innovante n'a imposé aucune restriction à l'entrée des génériques. Cependant, dans 48 % des règlements amiables au sein de l'Union Européenne, la possibilité pour la société de génériques de commercialiser son médicament a été restreinte. Une proportion importante des règlements amiables contenaient en plus de la restriction un transfert de valeurs de l'entreprise innovante à l'entreprise de génériques, soit sous forme de paiement direct, soit sous forme de licence.

Les paiements directs se sont produits dans plus de 20 règlements amiables et le montant total de ces paiements directs des entreprises innovantes vers les entreprises de génériques a excédé 200 millions d'euros.

### ❖ **Intimidation des agences**

Les résultats préliminaires de l'enquête confirment que les entreprises innovantes utilisent d'autres pratiques afin d'entraver l'arrivée des génériques sur le marché. En effet, elles interviennent auprès des autorités nationales autres que les offices de brevets dans un nombre important de cas.

Elles sont intervenues quand les entreprises de génériques ont demandé des autorisations de mise sur le marché et un régime de fixation des prix et de remboursement pour les médicaments. Les entreprises innovantes ont fait valoir que les produits génériques étaient moins sûrs, moins efficaces et/ou de moindre qualité. Elles ont aussi soutenu que les autorisations de mise sur le marché et/ou l'obtention du régime de fixation des prix et de remboursement pourraient enfreindre leurs droits émanant des brevets, quand bien même les agences de responsables des autorisations de mise sur le marché ne peuvent pas prendre cet argument en compte. Les interventions des entreprises innovantes se sont souvent concentrées sur quelques produits à haut chiffre d'affaires.

Quand ces problèmes liés aux brevets ont conduit à un litige, il a été fait droit aux demandes des entreprises dans seulement 2 % des cas, ce qui suggère que les arguments avancés contre les médicaments génériques ne pouvaient être justifiés. Les entreprises innovantes ont également obtenu un faible taux de succès dans les cas concernant la période d'exclusivité des données.

### ❖ **Désinformation sur les génériques**

En moyenne, 23 % du chiffre d'affaires des entreprises innovantes sont dépensés dans des activités de commercialisation et de promotion. Les stratégies commerciales n'incluent pas seulement la promotion de leurs propres médicaments auprès des médecins et autres professionnels de santé. Il existe certains indices de pratiques cherchant à remettre en question la qualité des médicaments génériques.

## ❖ Perturbation des circuits de distribution

Enfin, il existe d'autres indices selon lesquels les entreprises innovantes essaient d'influencer la chaîne de distribution (les grossistes) et les sources d'approvisionnement de principes actifs pharmaceutiques nécessaires à la production du médicament en question.

La distribution directe aux pharmacies (DDP) est une nouvelle tendance dans la distribution des médicaments par laquelle les entreprises pharmaceutiques vendent des médicaments directement aux pharmaciens. Selon certains acteurs, ce modèle pourrait au final réduire la concurrence au niveau de la vente en gros et rendre éventuellement plus difficile l'entrée de plus petites entreprises innovantes et de génériques sur le marché.

## ❖ Autres stratégies : les « me-too », produits de seconde génération

Les résultats préliminaires de l'enquête suggèrent que pour 40 % des médicaments dans l'échantillon sélectionné pour une étude approfondie et qui avaient perdu leur exclusivité entre 2000 et 2007, les entreprises innovantes ont lancé des médicaments dits de seconde génération : les « follow-on medicines » résultant d'une recherche partant d'un médicament existant et en possédant essentiellement le même mode d'action. Ces médicaments peuvent avoir la même dénomination commune internationale (DCI) (nouvelle formulation, forme cristalline, ...) ou une DCI différente (association, isomères ou métabolites spécifiques, etc...). Dans le tableau ci-dessous<sup>18</sup>, voici quelques exemples :

### Exemples de princeps et de leurs « me too »

PRINCEPS	« ME TOO »
L' <b>oméprazole</b> a été commercialisé à la fin des années 1980 sous le nom de <b>MOPRAL®</b>	L' <b>ésoméprazole</b> , énantiomère S de l'oméprazole a été commercialisé seul au début des années 2000 sous le nom d' <b>INEXIUM®</b> . Mais pour le traitement des oesophagites, les essais comparatifs du dossier d'évaluation clinique initial ont montré que la balance bénéfices-risques de l'ésoméprazole est quasiment identique à celle de l'oméprazole.
La <b>cétirizine</b> a été commercialisée en mélange racémique en France en 1988 sous le nom de <b>ZYRTEC®</b>	la <b>lévocétirizine</b> , son énantiomère lévogyre a lui été commercialisé en 2003 sous le nom de <b>XYZALL®</b> . Selon le seul essai comparatif fourni dans le dossier d'évaluation initial, 5 mg de lévocétirizine se sont révélés équivalents à 10 mg de cétirizine.
<b>Chlorhydrate de Paroxétine DEROXAT®</b>	<b>Mésilate de Paroxétine DIVARIUS®</b>
<b>Loratidine CLARITYNE®</b>	<b>Desloratidine AERIUS®</b>

Ces médicaments sont lancés pour empêcher la concurrence par les génériques. En moyenne, le lancement a eu lieu un an et cinq mois avant la perte d'exclusivité du produit de première génération. Près de 60 % des cas de litiges liés au brevet entre les entreprises innovantes et les entreprises de génériques, examinés dans le contexte de l'enquête, concernent les médicaments qui étaient sujets à un passage de première à seconde génération de produits.

Afin de lancer une seconde génération de médicament, les entreprises innovantes entreprennent d'intenses efforts de marketing dans le but de faire passer un nombre substantiel de patients au nouveau médicament avant l'entrée sur le marché d'une version générique du produit de première génération. Si elles réussissent, la probabilité que les entreprises de génériques soient capables d'obtenir une part de marché significative décroît de manière importante. Et à l'inverse, si les entreprises de génériques entrent sur le marché avant que les patients soient passés au produit de seconde génération, les entreprises innovantes éprouvent des difficultés à convaincre les médecins de prescrire leurs produits de seconde génération et/ou d'obtenir un prix élevé pour le produit de seconde génération.

Le lancement d'un produit de seconde génération est souvent préparé avec minutie en ce qui concerne les brevets, afin de s'assurer que le médicament de première génération est adéquatement protégé jusqu'à ce que le passage au produit de seconde génération ait lieu.<sup>17</sup>

#### **IV.2.b) Influence des laboratoires sur les professionnels de santé**

Si les laboratoires génériqueurs axent leurs stratégies promotionnelles pour être référencés dans les officines, les laboratoires innovants, eux, concentrent leurs actions sur les médecins. En effet, la visite médicale des laboratoires pharmaceutiques est tournée exclusivement vers les médicaments encore protégés par un brevet, notamment vers les molécules de contournement des génériques.

Afin de limiter les excès observés dans les pratiques des visiteurs médicaux, une charte de la visite médicale a été élaborée avec la HAS, puis signée par le Comité économique des produits de santé et les représentants de l'industrie pharmaceutique. Applicable depuis le 1er janvier 2005, elle met l'accent sur la qualité de l'information transmise aux médecins en fixant des règles précises pour l'élaboration des documents promotionnels et le comportement des visiteurs médicaux. L'application de cette charte implique la certification de la visite médicale par un organisme indépendant, sous la responsabilité de la Haute Autorité de Santé.

#### **IV.2.c) TFR : véritable facteur de croissance ou frein ?**

L'introduction en 2003 du TFR a encouragé les laboratoires pharmaceutiques à aligner le prix de leur princeps sur le TFR du groupe générique, diminuant ainsi l'intérêt de l'utilisation du générique. En effet, si le princeps et son générique sont au même prix, le patient n'ayant aucun supplément à déboursier préférera sans nul doute le princeps. C'est ce que confirment les résultats des ventes de génériques à partir de l'introduction du TFR : leur progression a dès Décembre 2003 connu un ralentissement notable, particulièrement sensible pour les groupes génériques soumis au TFR, au profit d'une stimulation des ventes de princeps.<sup>19</sup>

## V / EVOLUTION DU MARCHE DES GENERIQUES EN FRANCE

### V.1 Evolution constante

Evolution du marché des génériques de 1999 à 2008 <sup>20</sup>

Année	Répertoire des génériques en % du marché remboursable		Génériques en % du répertoire des génériques	
	En valeur	En volume	En valeur	En volume
1999	9,2 %	13,7%	20,2%	27,2%
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%

### V.2 Economies réalisées

Le marché de génériques est passé de 500 millions d'euros en 2002 à 1.8 milliards en 2008. Ce développement est le résultat de la hausse continue du taux d'utilisation des génériques et de l'élargissement progressif du répertoire des médicaments génériques. Le taux d'utilisation des génériques a ainsi fortement augmenté, passant de 53% à fin 2004 à 82% à fin 2008. <sup>21</sup>

Quand en janvier 2004, les génériques représentaient moins d'une boîte de médicament sur deux (dans le champ du répertoire), ce sont aujourd'hui 4 boîtes sur 5. Parallèlement, le répertoire constitue aujourd'hui 37% du total des boites de médicaments remboursés, contre 23% seulement en 2002. <sup>22</sup>

✓ Economies liées aux génériques<sup>23</sup>

Au total l'économie obtenue pour l'Assurance Maladie s'élève ainsi à **plus de 905 millions d'euros pour l'année 2008 (contre 734 millions en 2007)**. Une somme à laquelle s'ajoutent **140 millions d'économies pour les médicaments sous TFR**. Par ailleurs 53 millions, liés à la baisse des prix des princeps à la tombée de brevets, peuvent également être ajoutés aux économies liées aux génériques.

### **V.3 Disparités dans la substitution**

Certaines molécules ont atteint ou dépassé un taux de pénétration supérieur à 90% en Décembre 2008. C'est le cas notamment de :

- les statines : simvastatine (92.5%) et pravastatine (90.2%)
- l'omeprazole (anti-ulcéreux) : 92.4%
- l'amoxicilline/acide clavulanique : 92.4%.
- la metformine (anti-diabétique oral) : 91.3%
- la paroxétine (anti-dépresseur) : 90.4%

Ces molécules font également partie des molécules génériquées les plus prescrites en 2008. Le nombre total de boîtes de methformine vendues en 2008 dépasse ainsi le million.

Cependant, le taux de substitution en décembre 2008 varie beaucoup selon les molécules. Cette variation peut s'expliquer par :

- la date de générication (les génériques lancés au second semestre 2008 n'ont pas eu le temps d'atteindre leur part de marché de « croisière »)
- la nature du produit (certains produits dits « sensibles » sont plus difficiles à substituer)
- la disponibilité de l'offre des génériques.

Ainsi des produits, comme le valproate de sodium (anti-épileptique, 54%) génériqué depuis plus de trois ans, ou encore la buprénorphine (traitement de substitution aux opiacés, 30%) présentent encore des taux de pénétration relativement bas. Le valproate de sodium figure sur la liste des molécules cibles en 2009.

#### **➤ Molécules cibles en 2009**

L'avenant n°4, en cours de signature par les partenaires conventionnels, a défini une liste des 15 molécules cibles. Parmi celles-ci 9 nouvelles molécules (Pantoprazole, Perindopril, Venlafaxine...) représentent un potentiel d'économies de **105 millions d'euros** en 2009.

Le Pantoprazole (3e IPP le plus vendu) représente à lui seul une économie potentielle de 40 millions d'euros en 2009.



## Molécules cibles en 2009 dans le cadre de la substitution selon l'Assurance Maladie

Molécules cibles
BISOPROLOL + HYDROCHLOROTHIAZIDE
BUPRENORPHINE
CEFPODOXIME
CLARITHROMYCINE
FENTANYL
FOSINOPRIL
GLICLAZIDE
LAMOTRIGINE
PANTOPRAZOLE
PERINDOPRIL
PREDNISOLONE
RISPERIDONE
ROPINIROLE
VALPROATE DE SODIUM
VENLAFAXINE

### V.4 Disparités en fonction des régions

Le taux de générique atteint en décembre 2008 montre d'importantes disparités géographiques. Selon les départements, ce taux varie dans une fourchette allant de 72% à 91%. Les départements ayant le taux de pénétration des génériques le plus élevé en décembre 2008 sont :

- le Tarn-et-Garonne (90.7%)
- la Lozère (90.2%)
- l'Aveyron (89.3%)
- les Landes (89.3%)
- le Tarn (88%)

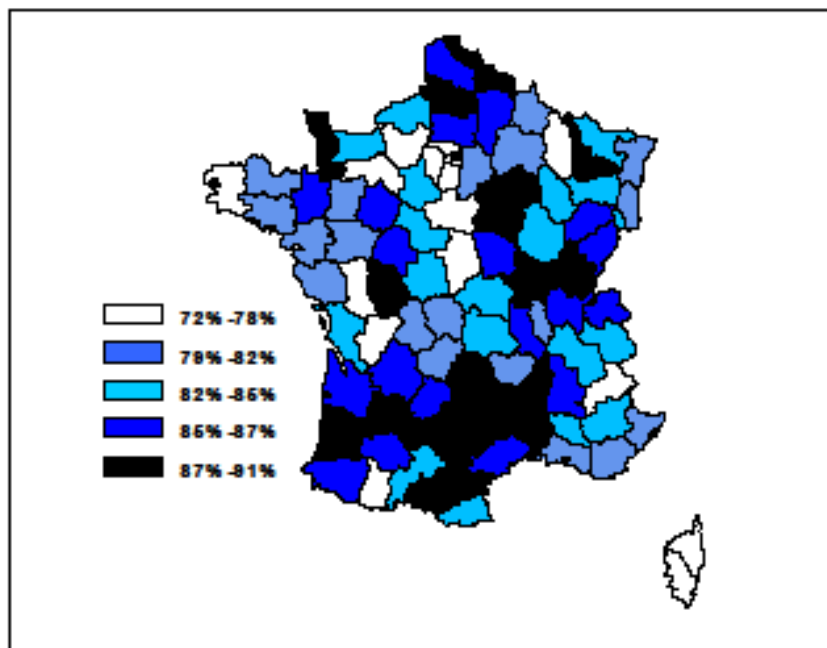
Certains départements ayant mis en oeuvre le dispositif « Tiers payant contre génériques », se distinguent par des progressions très fortes (plus de 10 points entre décembre 2007 et décembre 2008) :

- l'Aveyron : +11.8 points
- l'Aube : +11.5 points
- l'Ariège : +10.9 points
- le Jura : +10.4 points

Quelques grandes villes, comme Paris, se caractérisent toujours par des taux traditionnellement plus faibles (72.1% pour Paris en décembre 2008 malgré la mise en place du dispositif « Tiers payant contre génériques »).

Les partenaires conventionnels ont fixé des objectifs par département dans l'avenant n°4 afin de combler ces disparités. La mesure " tiers payant contre générique" pourra être mise en place dans les départements qui n'ont pas encore eu recours à ce dispositif afin de les aider à rattraper leur retard.<sup>21</sup>

Figure n° 3 : Taux de pénétration des génériques en Décembre 2008 par département <sup>21</sup>



## **B / ASPECTS CONTROVERSE ET SOLUTIONS**

### **I/ LIMITES DES ESSAIS DE BIOEQUIVALENCE**

Le générique n'est pas testé pour son efficacité chez des malades mais comparé à un médicament dont l'efficacité thérapeutique a été prouvée chez des malades. Au final, cela revient-il à la même chose ?

Un certain nombre de publications ont recensé quelques problèmes méthodologiques ou des cas particuliers qui font aujourd'hui débat auprès des experts.

#### **I.1 Comparaison de l'écart cinétique princeps-générique**

Comme nous l'avons vu dans les généralités, les rapports des moyennes des C max et des AUC pour le princeps et son générique doivent être situés dans un intervalle de 80 à 125 %. Les bornes de cet intervalle de confiance sont discutées notamment pour les PA à marge thérapeutique étroite. Par ailleurs, cette approche a l'inconvénient de s'intéresser essentiellement à une comparaison de moyennes dans une population, en laissant partiellement de côté la variabilité des mesures et l'interaction médicament-sujet. Ce modèle a cependant été amélioré grâce à des calculs prenant en compte la bioéquivalence de population et la bioéquivalence individuelle.

Un autre problème qui se pose est la comparaison se faisant toujours avec le princeps ; elle n'a jamais lieu entre génériques. Le fait que deux génériques soient chacun isolément, bio-équivalents à un même princeps ne signifie pas que ces deux génériques soient bio-équivalents entre eux. En théorie, des écarts significatifs entre deux génériques pourraient être observés.<sup>24</sup> Un seuil de variation de plus de 20 % devient d'autant plus important qu'il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite<sup>1</sup>. Outre les molécules à index thérapeutique étroit, la bioéquivalence n'est pas facilement garantie pour les médicaments à cinétique non linéaire, les molécules à faible solubilité dans l'eau ou encore à faible perméabilité intestinale. De faible solubilité et perméabilité intestinale diminuent l'absorption et donc la biodisponibilité d'une molécule. La mise au point de la formule galénique est donc plus délicate. Si les excipients d'un médicament qui a déjà une biodisponibilité faible sont modifiés, le risque est de perturber l'équilibre de libération et d'absorption qui avait été trouvé pour le princeps<sup>25</sup>.

#### **I.2 Le terrain d'étude**

Les sujets chez lesquels sont effectuées les comparaisons cinétiques sont des volontaires (18-55 ans habituellement), sains, non fumeurs, ne prenant aucun médicament. Leur nombre est calculé en fonction de la variabilité du paramètre étudié et de la puissance statistique recherchée. Il reste souvent compris entre 24 et 36 sujets (le minimum requis étant 12).

Dans le cas d'une molécule représentant un risque pour des individus sains, l'étude se fait sur des patients donc des sujets malades.

On peut penser que la variabilité de la cinétique des génériques sera plus importante dans la population malade que dans la petite population des volontaires sains testés. Les conséquences de cette variabilité seront évidemment plus marquées avec les médicaments à marge thérapeutique étroite.<sup>24</sup>

## **II/ AUTRES LIMITES**

### **II.1 La galénique**

La formulation peut influencer l'effet du médicament en terme d'efficacité et de sécurité (puretés, résidus, traces de solvants, présence d'excipients différents de ceux du princeps...).

Certaines formes pharmaceutiques dont la biodisponibilité est conditionnée par la formulation (systèmes transdermiques, aérosols doseurs, forme à libération prolongée...) ou par leur voie d'administration (formes topiques) peuvent présenter un risque de « non » équivalence thérapeutique.<sup>1</sup>

Prenons l'exemple des formes transdermiques. L'administration transdermique est une alternative à la voie orale permettant d'éviter les problèmes gastro-intestinaux, l'effet de premier passage hépatique et les difficultés de compliance liées à la polymédication. Un faible nombre de médicaments existent sous forme de dispositif transdermique :

- la trinitrine
- le fentanyl
- la rivastigmine
- l'oestradiol
- la scopolamine

La peau subit des remaniements importants avec l'âge, les variations inter-individuelles d'absorption cutanée, certaines pathologies intercurrentes (fièvre, déshydratation, amaigrissement majeur) peuvent modifier l'absorption cutanée et nécessiter une surveillance clinique appropriée notamment pour les médicaments à faible index thérapeutique.<sup>26</sup>

### **II.2 Médicament et effet nocebo**

Le patient peut présenter un effet nocebo vis-à-vis de n'importe quel médicament princeps ou générique et ceci peut conduire à un défaut d'observance. Cet effet nocebo peut prendre la forme des effets indésirables d'un vrai médicament. Le patient recrée inconsciemment les effets indésirables dont il a pu entendre parler auprès de ses amis, dans les médias, ou simplement lus sur la notice. Ces effets, distincts des effets secondaires réels d'un médicament, sont de nature purement psychologique, même si la distinction entre les deux n'est pas toujours aisée.

### III/ INQUIETUDE SUR CERTAINS GENERIQUES ?

Dans ce chapitre, nous allons présenter deux exemples de controverses autour de certains médicaments génériques de :

- La DEPAKINE® (Valproate de sodium), médicament à MTE, de la classe des antiépileptiques présenté sous forme de comprimés gastro-résistants
- Du DUROGESIC® (Fentanyl), autre médicament à MTE de la classe des analgésiques présenté sous forme de dispositif transdermique (patch).

Un médicament est dit à MTE quand la dose thérapeutique et la dose toxique sont proches. En voici quelques exemples<sup>27</sup> :

- Anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium, primidone
- Digitaliques : digoxine, digitaline
- Théophylline
- Quinidine
- Anticoagulants oraux
- Lithium
- Ciclosporine

#### III.1 Cas des antiépileptiques

Le 3 Juillet 2007, la Ligue Française Contre l'Epilepsie (LFCE) a publié un communiqué de presse prenant position contre la substitution générique des antiépileptiques.

##### III.1.a) Les interrogations de la LFCE

La maladie épileptique est une pathologie chronique particulière où la survenue d'une seule crise peut avoir des conséquences médicales, sociales, professionnelles considérables. Un des paradoxes de cette pathologie, est que les crises ne surviennent que quelques secondes par jour, par semaine, par mois ou par an, et le patient, ne pouvant prévoir leur survenue se sent toujours menacé. Cela s'accompagne d'une importante anxiété anticipatrice. En France, 0,8 à 1 % de la population est touchée (soit 500 000 personnes environ). Chez ces patients, la prescription médicamenteuse prend très souvent une dimension symbolique qui dépasse la seule pharmacologie.

La LFCE, regroupement de médecins français spécialistes de l'épilepsie, en est venue à se poser un certain nombre de questions suite à une recrudescence des crises épileptiques observées chez certains patients après substitution par des génériques.

➤ **Les médicaments génériques sont-ils totalement équivalents aux médicaments princeps ?**

Selon des auteurs de la revue Epilepsie parue début 2007, les paramètres C max, AUC ne doivent pas varier de plus de - 20 % à + 25 %. Mais, on pourrait avoir théoriquement une variation de plus de 40 % de ces concentrations à certains moments de la journée si on substitue un médicament générique par un autre médicament générique. L'introduction d'adjuvants différents, outre les variations de cinétique, peut aussi être source d'effets secondaires différents de ceux connus avec le princeps, notamment l'adjuvant l'utilisation d'adjuvants à effets notoires. Avec la carbamazépine par exemple, des pharmacologues ont montré que si l'équilibre peut être atteint avec différentes formulations, il existe cependant des différences de pharmacocinétique. D'autres montrent aussi qu'entre deux formes de phénytoïne, la présence d'un repas gras va faire varier l'absorption de l'une de 13 % aboutissant à une variation du taux sérique de 37 %.

➤ **Comment les neurologues et les patients ressentent-ils la substitution ?**

Plusieurs enquêtes ont été menées dans divers pays pour connaître les effets « sur le terrain » de la substitution des MAE :

- 1<sup>ère</sup> enquête aux USA par Wilner en 2004
- 2<sup>ème</sup> enquête en Allemagne par Krämer et al. en 2005
- 3<sup>ème</sup> enquête en France par Biraben et al. en 2007

Ces trois enquêtes montreraient toutes à peu de choses près les mêmes résultats. Environ 1/3 des médecins sollicités signalent qu'ils ont rencontré des problèmes : soit des cas de récurrences de crises chez des patients équilibrés, soit des cas d'aggravation d'une épilepsie non équilibrée, soit l'apparition d'un effet secondaire nouveau. De tels événements pourraient survenir soit lors de la substitution d'un médicament princeps par un médicament générique, soit lors d'un changement de médicament générique.

Cependant, il faut tenir compte de la dimension psychologique autant que la dimension pharmacologique dans la prescription des MAE.<sup>28</sup>

**III.1.b) Ouverture d'une enquête officielle par le CRPV de Rennes**

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Rennes a présenté les résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance sur les médicaments génériques d'antiépileptiques. Cette enquête a été décidée lors du Comité Technique de pharmacovigilance du 4 septembre 2007. L'enquête a couvert la période du 31/10/2000 (date de commercialisation du premier générique en France) au 30/09/2007. Les requêtes ont porté sur les cas français et internationaux. L'enquête a porté sur l'ensemble des cas français de convulsions, recrudescence de crises et inefficacité, enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et dans les bases de données des laboratoires commercialisant des médicaments princeps et/ou des médicaments génériques antiépileptiques.

## Notification d'effets indésirables concernant la DEPAKINE® (Valproate de Sodium)

Laboratoire	Nombre total de notifications retenues (Base nationale + laboratoire)	Taux de notification dans l'indication retenue
Sanofi-Aventis (princeps : DEPAKINE)	83	8,5 pour 100000 patient-années pour la période de commercialisation
Winthrop (auto-générique des laboratoires Sanofi)	13 (7 en 2006 6 en 2007)	11,4 pour 100 000 patient-années en 2006 7,2 pour 100 000 patient-années en 2007
Merck –Qualimed	6	22,5 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation.
Sandoz-G GAM	4	31,8 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
Biogaran	11	59,1 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
Teva	3	43,2 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
EG labo	1	22,5 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
Ratiopharm	1	22,8 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
Arrow	0	
Ranbaxy	0	
Laboratoire non identifié	12	22,8 pour 100 000 patient-années pour l'ensemble des laboratoires

- Les observations concernant le princeps sont beaucoup plus documentées que les observations génériques (souvent déclarées par les pharmaciens).
- L'âge moyen des patients traités est très légèrement supérieur pour le princeps (42 ans versus 37 ans) et on ne retrouve qu'un enfant concerné par la substitution.
- La pathologie épileptique est le plus souvent stabilisée depuis plusieurs années avec une monothérapie de princeps lorsqu'il y a substitution par un générique.
- La durée du traitement par générique n'excède pas 6 mois.
- Les observations sont graves à plus de 50% pour les cas princeps contre 27% pour les cas génériques ce qui explique sans doute la meilleure documentation des cas concernant le princeps.
- Les facteurs de risque classiques de survenue de crise sont retrouvés pour le princeps dans environ 50% des observations, en particulier l'association à certains médicaments (neuroleptiques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, dextropropoxyphène) et des pathologies intercurrentes (infections, fièvre).
- Aucun cas princeps n'est survenu dans le contexte d'une substitution, contre tous les cas sauf un pour les génériques.

Des dosages ont été réalisés deux fois plus souvent dans les cas princeps. Environ 70% des concentrations plasmatiques sont abaissées pour le princeps comme pour les génériques (devant ces résultats, un problème d'observance peut être envisagé). Cependant, ces dosages sont difficilement interprétables car le moment de prélèvement par rapport à la prise du médicament n'est jamais précisé.

- L'évolution des cas est rapportée comme étant favorable pour les génériques, le plus souvent avec reprise du médicament princeps, sans augmentation des doses. Cependant, les évolutions à distance ne sont pas connues. Dans les observations princeps, les mesures prises sont plus variables. Il a été souligné qu'il n'y avait que deux fabricants d'acide valproïque, le premier fournissant les laboratoires.

Les autres molécules utilisées comme antiépileptiques (Carbamazépine, Lamotrigine, Gabapentine) déjà génériquées ont été étudiées de la même manière.

Cette étude s'est appuyée également sur des éléments de la littérature. En effet, les premiers cas d'effets indésirables liés à des différences de biodisponibilité entre différentes formulations d'un même principe actif ont été publiés dans les années 70 avec la phénytoïne. Dans les années 80-90, des cas isolés de perte de contrôle des crises ou de surdosage avec une carbamazépine générique sont publiés ainsi que des essais randomisés en double aveugle sur de faibles effectifs montrant une efficacité identique à celle du princeps. Les données sur les génériques du valproate de sodium sont beaucoup moins nombreuses. Récemment des déséquilibres de la pathologie épileptique ont également été évoqués avec des antiépileptiques à marge thérapeutique plus large comme la lamotrigine et ne correspondant pas à des aggravations sous lamotrigine.

### **III.1.c) Conclusions**

Un CRPV à lui seul ne pouvant prendre des mesures de restrictions vis-à-vis d'un médicament, ses conclusions sont soumises à la Commission Nationale de Pharmacovigilance qui regroupe les directeurs des 31 CRPV de France. Puis, le dernier niveau décisionnel fait intervenir l'AFSSAPS.

#### **➤ Celles du CRPV de Rennes**

Au terme de cette enquête, le CRPV de Rennes a conclu que la substitution princeps/générique soit un facteur associé à la survenue de recrudescence de crises chez les patients épileptiques, particulièrement pour l'acide valproïque et la lamotrigine. Pour l'acide valproïque, antiépileptique à marge thérapeutique étroite, l'influence de variations, mêmes minimes, des concentrations plasmatiques pourrait être envisagée. Cependant, l'absence de signal évident pour la carbamazépine ne va pas dans le sens de cette hypothèse. Le signal sur la lamotrigine, n'ayant pas ce problème de marge thérapeutique étroite, pourrait conforter l'hypothèse de la particularité de la substitution chez le patient épileptique. Ces données sont cependant à interpréter avec prudence car les observations concernant les génériques sont en général peu documentées. Il semblerait important de confirmer ces données au travers d'études rigoureuses, permettant d'obtenir des observations plus fiables.

#### **➤ Celles de la Commission Nationale de Pharmacovigilance**

La Commission Nationale a donc conclu que des observations issues de la notification spontanée suggèrent que la substitution pourrait être à l'origine d'un déséquilibre de l'épilepsie chez des patients préalablement équilibrés.



Néanmoins, les données ne sont pas suffisantes pour apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la pathologie épileptique. Les membres de la Commission Nationale ont souligné que les données de l'enquête officielle de pharmacovigilance ne permettent pas d'affirmer que les cas rapportés sont liés à un défaut de bioéquivalence des génériques par rapport aux princeps. En revanche, elle souhaite que soit rappelée aux prescripteurs la possibilité d'exercer leur droit d'exclusion de la substitution en apposant, sur leurs ordonnances, « non substituable » avant la dénomination de la spécialité antiépileptique prescrite (qu'il s'agisse d'un médicament princeps ou d'un médicament générique). La Commission Nationale est consciente du fait que des mesures sont susceptibles d'être prises par les différents organismes de l'assurance maladie, tant vis à vis des professionnels de santé que vis à vis des patients en cas de refus de la substitution. Les membres de la Commission Nationale ont souhaité, en raison de la spécificité de la pathologie épileptique, que ni les patients ni les professionnels de santé ne soient pénalisés dans ce contexte.<sup>29</sup>

### **III.2 Cas d'un analgésique : le DUROGESIC®**

Les dispositifs transdermiques de fentanyl sont des dispositifs cutanés, délivrant du fentanyl (antalgique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite) sur une période de 72 heures. Ils sont indiqués dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes. A l'issue du processus d'évaluation, l'AFSSAPS a reconnu le statut de générique pour les dispositifs transdermiques de fentanyl et la possibilité de substitution. Cependant, compte-tenu des variations interindividuelles possibles, chez certains patients (patients âgés ou enfants) en cours de traitement ou dans certaines situations (patients fébriles), l'AFSSAPS a souhaité rappeler que pour cet antalgique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite, en cas de substitution de dispositifs transdermiques à base de fentanyl (spécialité de référence par spécialité générique, spécialité générique par spécialité de référence ou spécialité générique par spécialité générique), il est particulièrement nécessaire :

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

Ces mises en garde apparaissent sur le répertoire des médicaments génériques.<sup>30</sup>

## **IV/ ACTIONS DES INSTITUTIONS DE SANTE**

### **IV.1 Conclusions de l'AFSSAPS concernant les génériques d'antiépileptiques**

En Juillet 2008, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a levé les inquiétudes des professionnels de santé concernant les génériques de médicaments

antiépileptiques. À ce jour, rien ne permet de démontrer que ceux-ci ont une responsabilité dans la survenue de crises répétées chez certains malades. Aucun lien entre les récurrences de crises d'épilepsie et la prise de médicaments génériques n'a pu être établi, la pharmacocinétique s'avérant très variable d'un individu à l'autre.

Par ailleurs, l'AFSSAPS a édité deux recommandations pour les professionnels de santé, afin de limiter, chez leurs patients, les motifs d'angoisse ou de désaccord. Auprès des médecins, l'agence insiste sur l'importance du dialogue avec les patients afin de dissiper leurs craintes face aux génériques d'antiépileptiques. Aux pharmaciens, l'AFSSAPS recommande aussi ce travail d'explication et de réassurance des patients. En cas de réticences ou de craintes du patient, l'AFSSAPS invite les médecins à exclure toute possibilité de substitution. Aussi, le pharmacien doit vérifier, avant la délivrance d'un générique, que l'ordonnance ne comporte pas la mention « NS » et que la substitution est pleinement acceptée par le patient.<sup>31</sup>

## **IV.2 Décisions prises en dehors de l'hexagone**

La substitution des antiépileptiques n'a pas eu des retentissements uniquement en France. En effet, certains pays ont exclus par mesure de précaution ces médicaments de la liste des médicaments substituables.

En Espagne, la substitution de la Carbamazépine et de la Phénytoïne est interdite.

La Finlande et la Suède ont décidé de retirer de cette liste la totalité des antiépileptiques.<sup>32</sup>

Au Danemark, les bornes de l'intervalle de confiance ont été réduites à [90-110%].

Depuis 1990 aux USA, l'American Academy of Neurology déconseille la substitution des antiépileptiques, qu'elle considère comme « problématique ».<sup>33</sup>

Un groupe de travail de la ligue italienne a proposé une ligne de conduite vis-à-vis des génériques : l'utilisation des génériques essentiellement à l'initiation d'un traitement mono ou poly-thérapie.<sup>34</sup>

## **IV.3 Bilan français de pharmacovigilance en matière de médicaments génériques**

Deux bilans de pharmacovigilance sur les cas notifiés d'effets indésirables des médicaments génériques au système national de pharmacovigilance ont été réalisés et présentés à la commission nationale de pharmacovigilance (2002 et 2006).

Dans la plupart des cas, il ressort qu'il existe un manque d'informations sur les notifications spontanées obligeant de conclure à une imputabilité douteuse. Les arguments forts en faveur du rôle du médicament générique restent :

- Soit le test de réintroduction positive (régression de l'effet indésirable à l'arrêt du générique et réapparition de cet effet lors de la réintroduction du même générique)

- Soit un bilan approprié montrant le rôle d'une substance donnée (comme les tests allergologiques lors de la survenue des effets indésirables cutanés) <sup>1</sup>

#### **IV.4 Les autres actions de l'AFSSAPS**

Le 28 Mai 2009, L'AFSSAPS a présenté toutes les actions menées afin que les médicaments génériques répondent aux exigences d'efficacité, de sécurité et de qualité tout comme leurs référents.

##### **IV.4.a) Inspection**

###### **✓ L'inspection des activités de fabrication**

Un programme d'inspection sur les lieux de développement et de fabrication des médicaments a été mis en place depuis de nombreuses années. Il permet de contrôler la qualité de l'ensemble des médicaments génériques, de vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication, la conformité des dossiers de lots et des opérations réalisées au dossier d'AMM et, le cas échéant, les conditions de réalisation des essais de bioéquivalence et les systèmes de pharmacovigilance mis en place.

Il faut noter que tous les établissements pharmaceutiques fabricants opérants sur le territoire français sont inspectés par les inspecteurs de l'AFSSAPS au moins tous les 2 ans quels que soient les médicaments fabriqués, princeps ou génériques.

Environ 700 établissements pharmaceutiques (fabricants et exploitants) disposent d'une autorisation d'ouverture délivrée par l'AFSSAPS. Depuis 2007, les inspections réalisées ont permis de répertorier à ce jour 116 établissements ayant une activité liée aux médicaments génériques.

**D'autre part, ces inspections ont permis de relever que la particularité des génériqueurs repose essentiellement sur la complexité des circuits (notamment fournisseurs de matières premières), qui comprennent souvent plusieurs intermédiaires.**

En 2009, l'AFSSAPS a prévu d'inspecter une trentaine de sites supposés génériqueurs comportant des médicaments d'origine chimique. Dans le cadre du programme d'inspections de routine de 2009, 6 établissements exploitants de médicaments génériques et 21 établissements pharmaceutiques de fabrication ont déjà été inspectés au 15 mai 2009.

Les inspections des génériqueurs, comme des fabricants de médicaments princeps, confirment une **mondialisation des acteurs intervenant dans la chaîne de ces médicaments** (titulaires d'AMM, fabricants pour la fabrication totale ou partielle, fournisseurs de substances actives, importateurs etc...). Dans ce contexte, la coopération européenne et internationale revêt une grande importance. L'AFSSAPS et ses homologues des agences européennes et internationales cherchent à coordonner leurs actions d'inspection et à optimiser leurs ressources pour s'assurer de la qualité des données et des produits qu'ils encadrent. **Des inspections conjointes permettent ainsi de couvrir les sites lointains**, et des informations sur les résultats des inspections sont échangées.

On peut tout de même souligner que la multitude des sites fabricants et surtout des fournisseurs de matières premières faisant l'objet de nombreuses variations représente un risque concernant la qualité des génériques. Mais ce risque devient commun aux princeps et à leurs copies dès lors que les mêmes changements leurs sont appliqués vu la mondialisation du marché actuel.

#### ✓ **L'inspection des essais de bioéquivalence**

Chaque dossier de demande d'AMM ne comportant la plupart du temps qu'un seul essai de bioéquivalence, la qualité et la fiabilité des données en résultant sont particulièrement importantes. Seule une infime proportion des essais de bioéquivalence soumis à l'AFSSAPS est réalisée en France. Une minorité d'essais est réalisée en Europe, principalement en Espagne, en Allemagne et dans des pays d'Europe centrale. La plupart des essais sont réalisés en Amérique du Nord, en Afrique du Sud, et de plus en plus en Inde, depuis 5 ans.

Dans ce contexte de mondialisation, la coopération européenne et internationale est un aspect essentiel et l'AFSSAPS s'est fortement impliquée dans ce domaine. L'Agence s'est investie dans l'harmonisation des pratiques d'inspection et la coordination des actions avec ses partenaires européens.

#### ✓ **L'inspection des activités de pharmacovigilance**

Depuis 2007, dans le cadre du renforcement de la surveillance du risque et du bon usage des médicaments, un programme spécifique d'inspection permet de contrôler de façon approfondie les activités de pharmacovigilance mises en oeuvre par les responsables de la mise sur le marché. Il s'agit d'inspecter les activités de pharmacovigilance fonctionnant en routine et celles mises en place dans le cadre de Plans de Gestion des Risques (PGR). L'inspection des systèmes de pharmacovigilance des génériqueurs est considéré depuis 2007 comme une priorité au regard des non-conformités vis-à-vis de la réglementation, notamment des suivis d'enquêtes de pharmacovigilance.

En 2008, l'AFSSAPS a procédé à 10 inspections de système de pharmacovigilance auprès de responsables de mise sur le marché. Il en ressort que **les établissements spécifiquement orientés dans la mise sur le marché de médicaments génériques doivent poursuivre des efforts d'amélioration en termes tant d'organisation que de ressources dédiés aux systèmes de pharmacovigilance, de maîtrise des prestataires utilisés pour ces activités et de suivi du profil de sécurité de leurs spécialités**. A cet effet, l'Agence a mis en place un suivi des plans d'action des génériqueurs afin d'améliorer leur système de pharmacovigilance.

#### **IV.4.b) Contrôles en laboratoires**

Depuis 1999, l'AFSSAPS effectue dans ses laboratoires un contrôle continu des médicaments génériques disponibles sur le marché afin de vérifier la qualité du principe actif, les performances pharmaceutiques du produit fini (dissolution, mise à disposition) et la conformité aux spécifications retenues dans l'AMM.

Les contrôles réalisés comprennent l'étude des caractères généraux et organoleptiques (formule, conditionnement, description,...), l'identification et le dosage du principe actif,

ainsi que certains essais spécifiques de la forme pharmaceutique. Le programme peut aussi inclure le contrôle de nouveaux groupes génériques au moment de l'expiration des droits d'exclusivité d'une spécialité de référence, le contrôle de nouveaux laboratoires « génériqueurs » (laboratoires titulaires ou exploitants), ou le contrôle de groupes antérieurs auxquels sont ajoutés de nouvelles spécialités.

Le programme de contrôle réalisé en 2008 a plus particulièrement porté sur la stabilité de formes pharmaceutiques présentant des principes actifs sensibles (anticancéreux, antibiotiques...), les formes à faible teneur en principe actif ou micro-dosées, les formes galéniques spécifiques comme la sécabilité des formes comprimés (classes thérapeutiques nécessitant des posologies précises), les produits particuliers caractérisés par un nombre important d'impuretés potentielles (avec vérification de la stabilité après dilution selon le RCP des formes injectables), les contrôles de lots en fin de péremption (vérification de la date de péremption accordée par l'AMM), la qualité microbiologique de suspensions orales (antibiotiques,...) ou encore le suivi de qualité de certains fabricants en lien avec les missions d'inspections.

Les non-conformités mises en évidence font l'objet de suivis spécifiques associant les expertises de l'évaluation, l'inspection, les laboratoires de contrôles et la pharmacopée.

Le suivi des non-conformités constatées au cours d'une année se traduira par le contrôle de nouveaux lots des spécialités incriminées.

**Selon l'Agence, les derniers résultats témoignent d'un niveau de qualité satisfaisant et en progrès.<sup>35</sup>**

## V / PROPOSITIONS D'ACTION

Certains auteurs ont émis des idées qui permettraient d'améliorer la sécurisation du système autour des médicaments génériques.<sup>24</sup>

### V.1 Quelques pistes

- Identification de tous les laboratoires de génériques dans les pages vertes du Vidal ou dans une base de données indépendante financée par l'Assurance Maladie.
- Renforcement du rôle des pharmaciens d'officine dans la notification des effets indésirables en exerçant une vigilance particulière chez les sujets âgés présentant un trouble cognitif ou psychique.

Dans le cas particulier des génériques de médicaments à MTE :

- Réduction de la fourchette de bioéquivalence pour certaines classes thérapeutiques ou molécules ;
- Publication sur le site de l'AFSSAPS de la liste des médicaments à MTE en précisant les indications à risque ;

Selon d'autres auteurs<sup>36</sup>, il faudrait également :

- Privilégier les vraies copies et les similaires mais abandonner les assimilables ;
- Ne pas valider des génériques avec des EEN quand il en existe d'autres de la même molécule dépourvus de ces substances ;
- Réduire le nombre de génériques par molécules car aujourd'hui pour un même princeps, il peut y avoir plus d'une dizaine de copies, ce qui favorise une rotation des marques en fonction des prix du marché ;

## V.2 Implication des différents acteurs de santé

### Actions à développer ou à renforcer pour sécuriser la substitution <sup>24</sup>

Acteurs	Actions
Le pharmacien d'officine	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Imprimer le détail de la délivrance au dos de l'ordonnance dans un souci de traçabilité</li> <li>◆ Renforcer le conseil pharmaceutique lors de la substitution</li> <li>◆ Limiter les changements de spécialités génériques</li> </ul>
Le médecin	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Utiliser la mention « non substituable » pour les MTE quand la prescription concerne aussi bien le princeps que le générique</li> <li>◆ Respecter la non substituabilité décidée par le spécialiste</li> </ul>
L'Assurance Maladie	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Développer une base de données indépendante regroupant les coordonnées des génériqueurs</li> <li>◆ Renforcer le rôle des pharmaciens dans le volet qualité des soins dans tous les textes conventionnels (conseil + signalement des EI)</li> </ul>
L'AFSSAPS	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Réfléchir sur la nécessité ou non de définir une fourchette de variabilité plus limitée pour certains médicaments à MTE</li> <li>◆ Travailler sur une harmonisation des RCP et des notices entre les génériques et les princeps</li> </ul>
Les laboratoires	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Améliorer leurs systèmes de pharmacovigilance</li> </ul>

# C / ASPECTS JURIDIQUES, FINANCIERS ET SOCIOLOGIQUES

## I/ LES ENJEUX DU DROIT DE SUBSTITUTION POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

Le droit de substitution a été reconnu de manière tardive en France. Avant la réforme opérée par la loi de financement de la sécurité sociale pour 1999, le pharmacien devait délivrer des médicaments conformes à l'ordonnance ; il ne pouvait procéder à une substitution qu'en cas d'urgence grave ou avec l'accord express du médecin. C'est ce qui a été appelé le droit de substitution à finalité thérapeutique. Après deux années de discussion entre le Gouvernement et les syndicats, Mme Aubry, ministre en charge des Affaires sociales de l'époque a accordé aux pharmaciens un droit de substitution élargi. Le pharmacien peut désormais sauf refus exprès et motivé du médecin, délivrer un médicament générique. La substitution peut avoir lieu aussi bien entre un médicament de référence et un générique, qu'entre génériques. Les professionnels de santé qui jusque-là défendaient exclusivement l'intérêt du patient ont dû se préoccuper de l'intérêt collectif des assurés sociaux. Même si le principal enjeu de la substitution réside dans la création d'une économie substantielle pour les caisses de l'Assurance Maladie, on peut s'interroger sur la portée qu'a eue ce droit, à la fois, sur les responsabilités des professionnels de santé médecin et pharmacien, pour le métier d'officinal et enfin pour les patients.

### I.1 Droit de substitution et responsabilités du pharmacien

La profession médicale et la profession pharmaceutique constituent deux activités distinctes : l'une a le monopôle de la prescription, l'autre celui de la délivrance des médicaments. Chacune a donc des pouvoirs et des obligations bien spécifiques susceptibles d'engager sa responsabilité. Néanmoins, il existe une coresponsabilité entre le médecin rédacteur de l'ordonnance et le pharmacien qui délivre les médicaments prescrits.

#### I.1.a) Responsabilités médecin-pharmacien vis-à-vis de la prescription

Le droit de substitution ne joue qu'en faveur des génériques et non l'inverse. En effet, le pharmacien ne peut de sa propre initiative remplacer un générique par un princeps. S'il refuse de délivrer un médicament générique dans l'intérêt du patient, il devra en informer le médecin et attirer son attention sur les risques de la prescription. Le médecin pourra alors modifier son ordonnance ou au contraire la maintenir. Dans ce second cas, le pharmacien n'aura d'autre alternative que de délivrer le générique en question et il pourra alors être exonéré de sa responsabilité. Cependant, l'ouverture d'un dialogue entre professionnels de santé, dans l'intérêt du patient, peut permettre notamment de clarifier la situation, ce qui caractérise une coresponsabilité constante du médecin et du pharmacien sur l'ordonnance.

D'autre part, si l'on prend l'exemple d'un pharmacien qui substitue un médicament par un générique et que le patient estime qu'il a subi des effets indésirables ou qu'il est en échec thérapeutique, il est fort probable qu'il recherchera en premier lieu la responsabilité de celui qui n'a pas respecté la prescription, c'est-à-dire le pharmacien. Cependant, le médecin, en ne refusant pas expressément une éventuelle substitution, l'autorise implicitement.

En revanche, le pharmacien sera seul responsable s'il délivre un produit apparemment équivalent sans se référer au répertoire des groupes génériques. Il en sera de même si des effets indésirables sont dus à une interaction provoquée par le choix du pharmacien alors que le médecin a exclu expressément une substitution de sa prescription. Le pharmacien ne pourrait alors s'exonérer de sa responsabilité en apportant la preuve de son obligation d'information à l'égard du patient. Le prescripteur peut, afin de se prémunir d'une éventuelle mise en jeu de responsabilité, ajouter en bas de son ordonnance : « Je dis bien...., Je décline toute responsabilité en cas de ..... »<sup>37</sup>

### **I.1.b) Responsabilité vis-à-vis du patient**

Le consentement éclairé du patient est nécessaire pour tout acte le concernant. Tout médecin est tenu à l'obligation d'obtenir le consentement de son patient à l'acte médical. Le respect de la volonté du patient est donc un des piliers essentiels de la relation médecin-patient. En voici un exemple :

- Certains médecins n'ayant pourtant aucune hostilité vis-à-vis des médicaments génériques déclarent que si un de leur patient leur demande de préciser la mention « non substituable » sur l'ordonnance, ils s'exécutent quelle que soit la raison du celui-ci, car l'observance, primordiale, passe par l'adhésion au traitement.<sup>36</sup>

Avec l'arrivée des génériques, rien de tel au départ n'avait été prévu s'agissant de la substitution. Même si le pharmacien ne peut s'opposer au refus du patient, par les mesures de responsabilisation des patients qui ont été prises (TFR et tiers-payant contre génériques), cela a peut-être été ressenti chez certains, comme une sorte de chantage financier. Certains peuvent se voir comme les victimes des tentatives de diminution des coûts en matière de santé.<sup>38</sup>

D'où l'importance de la qualité de la relation malade-pharmacien.

Le pharmacien du fait du monopôle pharmaceutique à un véritable devoir de conseil dans la délivrance de médicaments. Il a le devoir d'informer le patient sur la posologie, les contre-indications ou les éventuels effets secondaires liés au traitement. Dans le cas précis des médicaments génériques, il est tenu en outre de reporter sur l'ordonnance, le nom du médicament délivré, sa forme pharmaceutique et le nombre d'unités de prise. Réécrire sur le conditionnement le nom commercial du princeps est pour certains patients très important.

Cette fonction d'information et de conseil doit conduire à veiller à une compréhension satisfaisante du patient au regard de la substitution opérée et s'assurer de son adhésion.<sup>39</sup>



### **I.1.c) Responsabilité vis-à-vis de la Sécurité Sociale**

Selon le code de la sécurité sociale, lorsque le pharmacien d'officine délivre une spécialité sur présentation d'une prescription libellée en dénomination commune, en application du deuxième alinéa de l'article L. 5125-23 du code de la santé publique, la délivrance de cette spécialité ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à la dépense qu'aurait entraînée la délivrance de la spécialité générique la plus chère du même groupe.

Lorsque le pharmacien d'officine délivre, en application du troisième alinéa de l'article L. 5125-23 du code de la santé publique, une spécialité figurant sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 autre que celle qui a été prescrite, cette substitution ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à la dépense qu'aurait entraînée la délivrance de la spécialité générique la plus chère du même groupe.

En cas d'inobservation des dispositions des cinquième et sixième alinéas, le pharmacien verse à l'organisme de prise en charge, après qu'il a été mis en mesure de présenter ses observations écrites et si, après réception de celles-ci, l'organisme maintient la demande, une somme correspondant à la dépense supplémentaire mentionnée aux cinquième et sixième alinéas, qui ne peut toutefois être inférieure à un montant forfaitaire déterminé par la convention prévue à l'article L. 162-16-1. A défaut, ce montant est arrêté par les ministres chargés de la sécurité sociale, de la santé, de l'économie et du budget.

Pour son recouvrement, ce versement est assimilé à une cotisation de sécurité sociale.<sup>40</sup>

D'autre part, le 6 Janvier 2006, l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM), la Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France (FSPF), l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO) et l'Union Nationale des Pharmaciens de France (UNPF) ont signé un accord relatif à la fixation d'objectifs de délivrance de spécialités génériques.<sup>10</sup>

Au 31 décembre 2008 la pénétration des génériques a atteint le taux de 82 % sur la base du répertoire de référence au 30 juin 2008 tel que défini à l'article 12 de l'accord national. La progression du taux de pénétration des génériques obtenue sur l'année 2008 a généré une économie supplémentaire pour l'assurance maladie de 170 millions d'euros. Les parties signataires constatent toutefois que les efforts doivent porter plus particulièrement sur les molécules nouvellement inscrites au répertoire des génériques compte tenu du potentiel d'économies qu'elles représentent. En outre, le principe retenu dans l'avenant n° 3 à l'accord national de renforcer les efforts sur les départements dont le taux de pénétration des génériques est très inférieur au taux national a été maintenu.<sup>41</sup>

Même s'il faut reconnaître qu'en signant ces accords d'objectif, le pharmacien cherche à se protéger contre la généralisation des TFR, on peut se demander si ce droit de substitution au fil des années ne s'est pas transformé en « devoir » de substitution face aux pressions de quotas à atteindre. Dans les faits, certaines Caisses d'Assurance Maladie se font de plus en plus pressantes à coups de lettres, de convocation et de menaces de sanction, alors même que la convention entre l'UNCAM et la profession n'en prévoit pas.

En voici un exemple :

En Juin 2008, une titulaire installée à Marseille a été soumise à un contrôle à priori de la CPAM. Elle n'était remboursée de l'avance du tiers-payant qu'après examen des pièces justificatives, soit au bout de 3 semaines (rappelons qu'en temps normal, la sécurité sociale émet un ordre de virement du montant dû dans un délai maximal de 4 jours ouvrés). En cause : son taux de substitution insuffisant.

Opposée aux génériques car selon elle, le malade risque de se tromper et le pharmacien aussi, elle estime qu'elle a déjà fait beaucoup d'efforts, passant de 26 % à 70 % en Avril 2008. Trop loin des 79 % constatés en Juillet 2008 dans le département et de l'objectif annuel de 82%. Elle accuse la CPAM de rejeter les facturations en bloc, même dans les cas où il n'y a pas de substitution possible et de procéder à des rejets injustifiés. Selon elle toujours, une dizaine d'officines sont dans la même situation depuis que le dispositif tiers-payant contre génériques a été mis en place dans les Bouches-du-Rhône et malgré la forte implication des pharmaciens, certains ont un taux de substitution nettement inférieur à la moyenne départementale, alors même que le taux de tiers-payant pratiqué dans leurs pharmacies est proche de 100 %<sup>42</sup>. Pour ces pharmacies, la CPAM multiplie les actions d'informations et d'accompagnement. Dans certaines villes comme Argenteuil, des animations avec des conseillers de la CPAM ont été organisés pour accompagner les pharmaciens dans la promotion du générique, les inviter à participer à des « déjeuners du générique »<sup>43</sup> afin que les « bons élèves » de la substitution partagent leurs méthodes de travail avec « les moins bons ». Lorsque ces actions demeurent infructueuses et, afin de respecter les dispositions législatives, la caisse peut engager une action de contrôle de la facturation. Ce contrôle consiste à ne valider les flux qu'en présence des pièces justificatives.

## **I.2 Génériques et incitation financière**

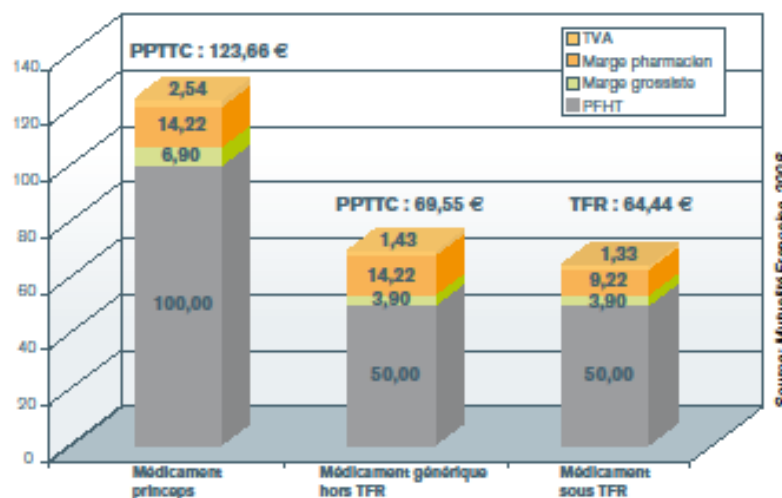
Pour favoriser l'acceptation des médicaments génériques par les patients, les pouvoirs publics ont donc tenté de mobiliser les prescripteurs, médecins et pharmaciens, au service de la substitution. C'est donc au pharmacien qu'a été confiée en dernier ressort la mission de substituer et donc de négocier avec les patients le cadre de la substitution. Pour les inciter à remplir ce rôle, les pouvoirs publics ont rendu la substitution financièrement très attrayante.

Le Prix Public Toutes Taxes Comprises (PPTTC) d'un médicament est constitué de son Prix Fabricant Hors Taxe (PFHT) négocié entre le CEPS et le laboratoire exploitant auquel il convient d'ajouter une marge pour le grossiste répartiteur, une marge pour le pharmacien et une TVA de 2,1 % dans le cas des médicaments remboursables<sup>44</sup> :

- PPTTC d'un médicament remboursable = PFHT + marge grossiste + marge pharmacien + TVA.

La marge du pharmacien se compose d'une partie calculée en pourcentage dégressif du PFHT du médicament et d'un forfait fixe de 0,53 € par boîte délivrée.

**Graphique n° 3 : Décomposition du PPTTC d'un médicament avec un PFHT de 100 euros**



Jusqu'à Décembre 2007, la rémunération du pharmacien se composait de 3 éléments :

- Une marge légale
- Des remises
- Des marges arrière

### I.2.a) Marge légale

Dans le cas particulier des médicaments génériques, le pharmacien bénéficie d'une marge légale préférentielle calculée sur le PFHT du princeps. Les pharmaciens bénéficient ainsi de la même marge que s'ils avaient délivré un princeps (le médicament générique étant moins cher, la marge devrait proportionnellement diminuer)<sup>45</sup>. Voici sur quoi reposait l'incitation financière proposée par les pouvoirs publics au moment de l'accord du droit de substitution. Pour tous les médicaments génériques soumis à un TFR, cette marge préférentielle n'est plus valable.

### I.2.b) Remises

Le pharmacien peut bénéficier d'une remise d'au maximum 10,74 % sur le prix fabriquant hors taxe du générique, accordée par le grossiste ou par le fabricant en cas de vente directe.

### **I.2.c) Marges arrière**

Il s'agissait de rabais accordés aux pharmaciens par les distributeurs (laboratoires génériques qui vendent le plus souvent en direct) sur la base d'un contrat de coopération commerciale. La loi CHATEL du 3 janvier 2008 oblige les distributeurs à réintégrer la totalité des marges arrière consenties par les fournisseurs dans les prix. Elle appelle donc à la **suppression des marges arrière**.<sup>46</sup>

Depuis le 5 Janvier 2008, les choses ont évolué. Les marges arrière sur les médicaments remboursables n'ont plus d'existence légale. Dans le cas particulier des médicaments génériques (hors TFR), le mode de calcul de la marge de l'officine est le suivant :

- La marge légale préférentielle est calculée de la même façon
- Remises plafonnées à 17 % du PFHT par an et par ligne de produits
- Possibilité légale de capter la marge grossiste lorsque le médicament est vendu directement par le laboratoire générique<sup>47</sup>

Le mode de calcul des marges des pharmaciens sur les médicaments génériques soumis à TFR est identique concernant les remises et la captation de la marge grossiste. En revanche, la marge légale du pharmacien sur ces médicaments n'est pas préférentielle. Elle est calculée en pourcentage du PFHT du générique et non du princeps.

### **I.3 Conciliation des intérêts sanitaires et financiers pour le pharmacien d'officine**

Cet intéressement financier des plus alléchants, peut pousser les réfractaires aux médicaments génériques, à penser que le pharmacien, en s'impliquant autant dans la substitution, n'a cherché au final qu'à servir ses propres intérêts. Pour éviter d'enfermer le choix du médicament générique dans sa dimension financière et, pour faire valoir son rôle de professionnel de santé, le pharmacien a donc privilégié un discours qui intègre le générique dans la relation de soin et qui met en avant la santé du patient tout autant que son civisme. Si malgré ce discours, le patient est toujours réticent, certains pharmaciens n'hésitent pas à faire valoir leur droit de non-substitution. En effet, les syndicats de pharmaciens ont négocié et signé un « droit de non-substitution. »

## **II/ ANALYSE DES CHANGEMENTS INDUITS PAR LE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE DANS LA RELATION MÉDECIN- MALADE-PHARMACIEN**

Le médicament est d'abord un produit prescrit par un médecin à la fin d'une consultation où une interaction soignant-soigné a eu lieu, visant à résoudre ou améliorer la relation du malade lui-même à sa maladie.

Dans le cas particulier du médicament générique, la relation du patient au générique s'établit, beaucoup plus que pour tout autre médicament, par le biais du pharmacien, et la relation médecin-malade doit donc être élargie au triangle médecin-malade-pharmacien, avec toutes les nouvelles interactions que cela suscite.<sup>19</sup>

A travers ce chapitre, nous allons nous intéresser à l'aspect sociologique qui règne autour du médicament générique. Les paragraphes seront illustrés par des commentaires de patients que j'ai moi-même servis durant mon stage de fin de cursus et pendant une période de remplacement, le tout effectué de Janvier à Novembre 2009 dans la même pharmacie de Toulouse.

### **II.1 Le princeps et sa copie : reflet l'un de l'autre**

Substituer un médicament à un autre, même si le second est présenté comme une copie conforme du premier, c'est introduire une rupture dans les habitudes du patient, dans sa relation au médicament, qui est aussi une relation à la maladie. La substitution des médicaments génériques aux médicaments princeps est donc la source d'un premier débat portant sur la qualification des médicaments.

#### **II.1.a) Et pourtant, une ressemblance pas toujours évidente**

L'analyse du packaging faite par certains auteurs<sup>48</sup> présente les nombreux changements qu'implique l'apparition de l'emballage pour la qualification des produits. Parmi ces changements, le plus important est sans doute l'abandon de la transparence du produit chère à la microéconomie. L'emballage fonctionne à la fois comme un écran qui empêche l'accès direct au produit et un espace de projection pour différents dispositifs (inscriptions légales, labels, normes. . .) qui sont censés définir les qualités du produit mieux que ne le ferait une confrontation directe. De ce point de vue, le médicament offre un degré de sophistication supérieur, puisqu'il est doublement emballé : non seulement, les médicaments vendus en pharmacie sont le plus souvent conditionnés dans des blisters et des boîtes, qui sont le support de mentions légales et commerciales, mais ils sont en eux-mêmes un emballage du (des) principe(s) actif(s) dans une forme galénique, qui permet leur prise par le patient. Ce double emballage du produit est le principal moyen pour les acteurs de santé de se faire une idée de l'essence du médicament qui n'est pas directement observable.

Pourtant, alors que les médicaments génériques copient les caractéristiques essentielles des médicaments originaux, leur apparence peut fortement différer.

Le législateur a jugé que les aspects extérieurs du médicament, comme la forme, la couleur ou la taille du comprimé, ne participent pas à l'action du médicament mais, sont plus du ressort de l'apparence de ce médicament. Il importe alors peu que les laboratoires tentent de se différencier sur ces caractéristiques secondaires, puisqu'elles n'entameraient en rien l'équivalence thérapeutique et pharmacologique entre les médicaments. Les laboratoires ont profité de ces libertés pour proposer des spécialités « essentiellement similaires » aux spécialités de référence mais « formellement dissemblables ». Les aspects secondaires du médicament (comme la forme ou la couleur du comprimé) font en effet l'objet d'une protection par des brevets ou par la marque et ne peuvent donc être copiés par les génériqueurs sans encourir un procès de la part du laboratoire de *princeps*. Ces changements modifient les points de repère sur lesquels s'appuyaient notamment les patients.

Pour limiter les problèmes d'observance et faciliter l'identification des médicaments génériques, les pharmaciens sont souvent amenés à inscrire sur la boîte du générique le nom du médicament *princeps* en montrant que la DCI est présente sur les deux boîtes de médicaments. Mais si ces pratiques de traduction permettent une meilleure identification des produits, elles n'éliminent pas pour autant les doutes qui naissent des différences d'apparence des médicaments eux-mêmes. Ainsi, pour certains patients, ces dissemblances sont le signe de différences plus profondes affectant « l'essence-même » du médicament.

*1<sup>er</sup> exemple de cas de comptoir : une patiente de 48 ans comparant le SPASFON® lyoc et son générique déclare que :*

- *D'une part, les comprimés ne sont pas tout à fait pareils notamment au niveau de la couleur et de la taille ;*
- *D'autre part, ils ne fondent pas de la même façon sous la langue ; Le générique s'effrite et semble ne pas fondre aussi bien que son original.*

*Elle le prend mais se pose quand même des questions sur l'efficacité du générique.*

*(Pharmacie L., Toulouse, Mars 2009)*

*Nous noterons que l'observation selon laquelle le Ploroglucinol Biogaran (générique du Spasfon®) ne fond pas très bien sur la langue est un point repris par environ 6 à 7 patients servis par moi-même durant la période de Janvier à Novembre 2009.*

Ces controverses sur l'apparence des médicaments génériques pourraient être jugées largement accessoires mais elles prennent une autre ampleur dès lors qu'on les relie à la question des effets des médicaments génériques.

## **II.1.b) Des effets diminués ?**

Pour répondre à la question de l'équivalence entre les médicaments génériques et les médicaments *princeps*, la seule solution consiste à tester ces médicaments. Aux yeux des pouvoirs publics, la définition des médicaments génériques comme spécialités essentiellement similaires aux médicaments *princeps* garantit que ces médicaments sont aussi efficaces et aussi sûrs.

Pourtant, certains patients attribuent les problèmes rencontrés dans leur traitement aux médicaments génériques. Le problème posé aux professionnels de santé est d'interpréter ces plaintes.

S'agit-il d'une illusion vécue par le patient ou d'un effet réel ?

Une des explications assez fréquemment utilisées par les professionnels de santé renvoie à la notion d'effet nocebo. Si les médecins ont parfois recours à un *placebo* pour soigner des maladies qu'ils jugent « psychosomatiques » et si les essais cliniques comparent le plus souvent le médicament testé à un placebo, les ressorts de l'efficacité d'un tel produit vide de tout principe actif restent mal identifiés. Pour justifier la présence d'un effet nocebo, les professionnels de santé en appellent au psychisme des patients : dès lors que le patient doute de la qualité du médicament, celui-ci risque de fait d'être moins efficace.

La plupart des médicaments génériques concernés par les plaintes des patients (antalgiques, hypnotiques, anxiolytiques ou antidépresseurs) semblent concerner le psychisme. Contrairement aux hypotenseurs ou aux hypocholestérolémiants, où les professionnels de santé disposent de mesures objectives de l'efficacité (la tension ou le taux de cholestérol), la seule mesure est ici la subjectivité des patients et est donc en partie fonction de leurs croyances en l'efficacité du médicament.

D'autre part, la controverse suscitée par la LFCE que nous avons évoquée dans les chapitres précédents, pourrait être interprétée comme une remise en cause de la qualité de l'ensemble des médicaments génériques même si elle ne touchait qu'un type bien particulier de médicaments, ceux à MTE et plus précisément encore les antiépileptiques.

### **II.1.c) Un attachement moindre du patient au générique**

L'enjeu du quiproquo sur les médicaments n'est pas seulement de déterminer si les médicaments sont objectivement équivalents aux médicaments princeps mais, s'ils sont subjectivement jugés comme tels par les patients. Considérer l'efficacité globale du médicament, et pour les cas vraiment « problématiques », s'abstenir de substituer semble être le mot d'ordre des professionnels de santé. Le refus du médicament générique mesure autant les doutes des patients sur l'équivalence entre les médicaments que leur attachement à leur médicament habituel.

Ainsi, beaucoup d'officinaux s'accordent à dire que dans les 1ères années de substitution, les traitements pour des maladies aiguës, comme par exemple les antibiotiques, étaient plus faciles à substituer que les traitements pour des maladies chroniques. Les raisons avancées par les pharmaciens renvoient en général aux habitudes des patients : comme la maladie est de courte durée et de faible fréquence, les patients ont très peu de repères sur les médicaments à prendre et ne sont donc pas sensibles à la substitution. Les traitements pour les maladies chroniques, étaient eux, beaucoup plus difficiles à générer, car les patients établissaient une routine que la substitution venait perturber. Cependant, on peut aussi constater à l'officine des refus de substitution pour des traitements aigus.

*2<sup>ème</sup> exemple de cas de comptoir : Une patiente d'une trentaine d'années environ se présente au comptoir. Elle dit avoir discuté avec sa gynécologue qui lui a conseillé de se rendre à la pharmacie pour obtenir la pilule du lendemain, apparemment, sans lui préciser de nom de marque. Je lui propose le générique mais elle le refuse catégoriquement prétextant qu'elle ne veut prendre aucun risque dans cette situation et de plus, elle paie, donc elle veut « le vrai ». (Pharmacie L., Toulouse, Mai 2009)*

Avec cet exemple, deux éléments ressortent :

- Premièrement, on a l'impression que l'attachement du patient à sa situation médicale est très important ;
- Deuxièmement, pour cette patiente, on sent que la qualité a un prix ; les meilleurs traitements passeraient donc par les princeps.

Ici, nous pouvons tout de même souligner que nous ne sommes pas dans une situation où on propose au patient de faire acte de civisme en acceptant le générique puisqu'il s'agit d'un médicament non remboursé chez une femme de plus de 18 ans. Cette patiente aurait donc payé moins cher le générique que le princeps Norlevo®. Rappelons qu'il s'agissait néanmoins d'une petite différence (1, 40 € environ).

Autre exemple courant en officine : le cas des psychotropes. Le refus de leurs copies génériques se justifie autant par une évaluation subjective des effets que par l'attachement des patients à leur traitement. La maladie occupe une telle importance dans la vie quotidienne de ces patients que le médicament fait l'objet d'un très fort investissement émotionnel et que le moindre changement est vécu comme une prise de risque inconsidérée.

*3<sup>ème</sup> exemple de cas de comptoir : Une patiente traitée pour hypertension artérielle déclare que ça ne lui pose aucun problème de prendre des génériques sauf pour le STILNOX® où elle précise bien à son médecin de lui écrire « Non substituable » sur l'ordonnance. En effet, selon ses dires, c'est seulement avec « celui-là » qu'elle arrive à dormir. (Pharmacie L., Toulouse, Février 2009).*

Ici, on a l'impression que cette patiente accorde beaucoup plus d'importance à ses insomnies qu'à son hypertension artérielle qui, non traitée ou mal traitée, pourrait avoir des conséquences potentiellement graves.

## **II.2 Importance d'un discours cohérent entre médecins et pharmaciens vis-à-vis du patient**

Dès lors que médecins et pharmaciens ne semblent pas s'accorder sur l'équivalence entre les médicaments, le débat se déplace des produits prescrits vers le couple « prescripteur – délivreur ».

La confiance dans les produits est indissociable de celle portée à ceux qui les promeuvent ; accepter l'équivalence entre les médicaments, c'est conjointement accepter l'équivalence entre celui qui prescrit et celui qui délivre. Pour les pouvoirs publics, l'intervention du pharmacien dans le choix du médicament ne change rien à la qualité de la prescription,



puisque les médicaments génériques sont essentiellement similaires aux médicaments princeps.

Cependant, certains patients demandent à faire valider la substitution par leur médecin avant de l'accepter. Ceci constitue un révélateur de l'écart qui sépare médecin et pharmacien dans l'esprit des patients. Par le biais du droit de substitution, le pharmacien semble vouloir s'immiscer dans la relation médecin-malade, ce qui n'est pas toujours vu d'un bon œil par le patient. Aux yeux de nombre d'entre eux, le médecin est en effet un meilleur connaisseur de leurs problèmes de santé. Pour limiter ces contestations et faciliter le travail du pharmacien, les pouvoirs publics ont incité les médecins à la prescription en DCI et cette mesure sera même obligatoire à partir de 2010.

D'autre part, la capacité du patient à imposer ses choix est largement fonction du contexte de la relation de soin. On peut faire l'hypothèse qu'une sorte de concurrence au sein du couple médecin-pharmacien favorise le rôle d'arbitre du patient, alors qu'une position de monopôle de ce même couple, leur est plutôt favorable.

Plus que l'usage des mêmes termes, c'est la tenue d'un même discours qui permet d'établir une continuité entre le médecin et le pharmacien et de promouvoir le médicament générique.<sup>49</sup>

**SECTION II**  
**ENQUÊTE DE PERCEPTION EN HAUTE-**  
**GARONNE**

# AVANT-PROPOS : DONNEES SOCIO- DEMOGRAPHIQUES ET MEDICALES CONCERNANT LE DEPARTEMENT DE HAUTE-GARONNE (31)

---



### **Données économiques et sociales :**

- 1,13 million d'habitants - 180 habitants / km<sup>2</sup>
- 1,3% de croissance annuelle de la population
- 1 personne sur 4 a moins de 20 ans
- 1 personne sur 5 a plus de 60 ans
- 10,5 % de chômage

### **Données médicales :**

- 7 250 professionnels de santé libéraux (8500 au total)
- 425 pharmacies dont 180 environ à Toulouse
- 373 établissements de santé
- une densité médicale de 649 professionnels de santé pour 100 000 habitants largement supérieure à celle de la France entière qui s'élève à 447 professionnels de santé pour 100 000 hab.<sup>50</sup>

### **Les génériques en Haute-Garonne**

- En Janvier 2007, un journal régional publiait une interview d'un responsable du service gestion des risques à la Caisse primaire d'assurances maladie de la Haute-Garonne. Avec 65,2 % de génériques distribués en novembre 2005, la Haute-Garonne faisait figure de lanterne rouge derrière le Tarn (69,2 %), le Gers (70 %), les Hautes-Pyrénées (71 %) et l'Aveyron (72 %)<sup>51</sup>. Si l'on regarde les résultats publiés (cf. annexe n° 4), le taux de délivrance des médicaments génériques en Haute-Garonne a fait un bond fin 2007 puis fin 2008, atteignant les plus de 80 %.

## I/ OBJECTIF

Pour tenter de convaincre les patients, l'Assurance Maladie s'est mobilisée. En effet, dès 2002, des campagnes d'informations à destination des patients mais aussi des professionnels de santé ont eu lieu (campagnes télévisuelles, audiovisuelles, brochures grand public). En voici des exemples :



En Septembre 2005, une seconde grande campagne a eu lieu puis en Mars 2006, ce sont près de 400 000 courriers qui ont été envoyés à des assurés sociaux.<sup>10</sup>

Qu'en est-il actuellement en 2009 du ressenti et de la connaissance des patients vis-à-vis de ces médicaments de plus en plus prescrits et délivrés ?

Les pharmaciens qui, par le droit de substitution, sont devenus finalement un levier important du développement des médicaments génériques, quel bilan font-ils par rapport à ce droit qui leur a été accordé il y a dix ans déjà ?

Dans notre travail, nous avons donc tenté d'étudier conjointement le ressenti du patient à celui du pharmacien vis-à-vis du générique et de la substitution.

## II/ MATERIELS ET METHODES

### II.1 Mise en place des questionnaires

Afin d'atteindre notre objectif, deux questionnaires ont donc été élaborés en Septembre 2008.

- Le 1<sup>er</sup> comportait 11 questions destinées aux pharmaciens d'officine (cf. annexe n° 5)
- Le 2<sup>nd</sup>, 17 questions destinées aux patients (cf. annexe n° 7)
- Aucun critère d'exclusion n'a été retenu pour ces deux questionnaires

Il s'agit essentiellement de questions fermées que nous avons groupées de la façon suivante :

✚ Pour le 1<sup>er</sup> :

- Caractéristiques générales concernant le pharmacien et son officine
- Informations et sources sur les médicaments génériques
- Petit bilan du ressenti vis-à-vis du médicament générique en lui-même et de la substitution après 10 ans

✚ Puis pour le second :

- Données sociodémographiques et médicales concernant les patients
- Confiance, connaissances et interrogations vis-à-vis des génériques
- Expériences personnelles avec les médicaments génériques (confusion, acceptation, refus et raisons)

Afin de permettre aux sondés de mieux s'exprimer, certaines questions fermées étaient complétées par une question ouverte. Et, pour finir, quelques lignes étaient consacrées aux remarques éventuelles ou compléments de réponses que chacun souhaitaient apporter (cf. annexes 6 et 9).

Par la suite, nous avons fixé à 150, le nombre de questionnaires « pharmacien » et à 450, le nombre de questionnaires « patient ».

Préalablement, nous avons effectué un test de faisabilité (cinq pharmaciens et six patients) pour s'assurer de la bonne compréhension des questionnaires et estimer le temps nécessaire au remplissage :

- 5 minutes maximum pour le questionnaire pharmacien
- 10 à 15 minutes pour le questionnaire patient

## **II.2 Modalités de diffusion**

Entre Octobre et Novembre 2008, nous avons diffusé le questionnaire « pharmacien » par deux moyens :

1°) Présentation directe du questionnaire à des pharmaciens d'officine de Haute-Garonne : après une présentation sommaire de l'étude, le questionnaire était remis au pharmacien. En fonction de la disponibilité de ce dernier, le questionnaire était rendu immédiatement ou ultérieurement selon une date fixée. Les questions étaient remplies par des titulaires ou des adjoints.

2°) Présentation du questionnaire à un groupe de pharmaciens participant le 6 Novembre 2008 à une séance de l'Association de Formation des Pharmaciens de Midi-Pyrénées (AFPM) : le questionnaire a été remis à l'entrée de l'amphithéâtre II de la faculté de pharmacie et récupéré en fin de séance.

Entre Octobre 2008 et Avril 2009, nous avons effectué la diffusion des questionnaires « patient » par deux moyens :

1°) Des questionnaires patient avaient été remis aux pharmaciens vus précédemment dans les officines afin qu'ils les proposent aux patients se rendant dans leur officine.

4 questionnaires ont été laissés par pharmacie compte tenu du rythme de travail de l'officine.

Les questionnaires ont été récupérés au plus tôt deux semaines après leur dépôt.

2°) Nous avons fait appel à 14 cabinets médicaux de Haute-Garonne tirés au sort dans l'annuaire afin que les questionnaires soient remplis en salle d'attente. Sur ces 14 cabinets, 10 ont répondu favorablement. Il y avait 6 cabinets de généralistes et 4 cabinets de spécialistes (cardiologie, gynécologie, neurologie, puis un dernier cabinet regroupant une diabétologue, une dermatologue et une ophtalmologue).

Après présentation de l'étude, nous avons proposé à chaque médecin de laisser par cabinet un nombre de questionnaires compris entre 20 et 40. En moyenne, 28 questionnaires ont été laissés par cabinets. Dans 5 cabinets sur 10, une secrétaire proposait le questionnaire aux patients qui le remplissaient au moment de leur arrivée en salle d'attente. Dans 5 autres cabinets, les questionnaires ont été laissés directement en salle d'attente et une boîte servant d'urne de dépôt était posée à côté. Le remplissage du questionnaire était basé sur le volontariat des patients. Ils ont répondu aux questionnaires sans l'aide d'une tierce personne dans les cabinets médicaux.

## **II.3 Saisie et traitement des données**

Après anonymisation des questionnaires (numérotation de 1 à x), nous avons procédé à une codification des réponses dans le but de créer deux matrices distinctes grâce au logiciel Excel. Par la suite, le logiciel de statistiques SPSS15.0 a été utilisé pour le traitement des données.

### III/ Résultats

#### III.1 Pharmaciens

En allant directement à la rencontre des pharmaciens sur leurs lieux de travail en Octobre 2008, nous avons recueilli 31 questionnaires exploitables. Par ce moyen, nous avons enregistré :

- 2 refus
- 10 pertes

Lors de la séance de l'AFPM du 6 Novembre 2008, nous avons obtenu 69 questionnaires exploitables. Par ce moyen, nous avons enregistré :

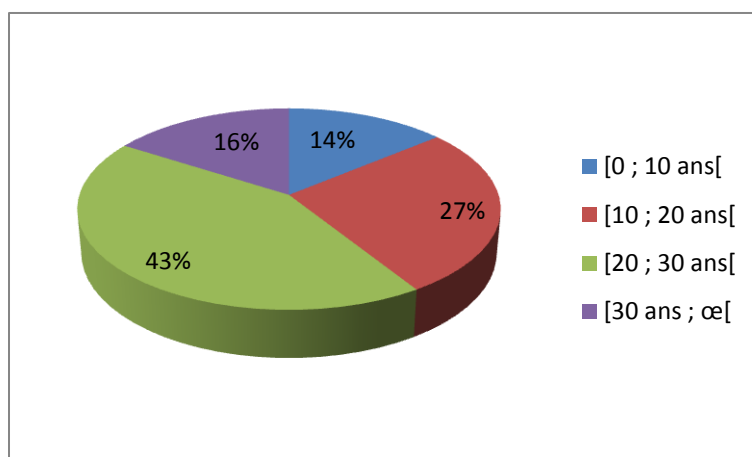
- 0 refus
- 8 pertes
- 30 questionnaires rendus vierges

Soit un total de 100 questionnaires pharmaciens.

#### III.1.a) Caractéristiques générales

- Question n° 1 et 2 : ancienneté d'exercice et localisation géographique

**Graphique n° 4 : Répartition des pharmaciens en fonction de leur ancienneté d'exercice**



**43 % des pharmaciens ont une ancienneté d'exercice comprise entre 20 et 30 ans. 86 % travaillent dans le département de Haute-Garonne et 14 % dans les autres départements de la région Midi-Pyrénées.** Selon « l'appartenance géographique des communes » établie par l'INSEE au 1<sup>er</sup> Janvier 2008, en fonction des codes postaux donnés, nous notons que 11 % des pharmaciens interrogés travaillent en zone rurale contre **89 % en zone urbaine.**



➤ Question n° 3 et 4 : qualification de la patientèle et rythme de l'officine

- 62 % disent avoir une patientèle fidèle avec des prescriptions de médecins bien identifiés contre 27 % avec une patientèle fidèle mais, des origines de prescription plus diffuses.
- 2% pensent avoir uniquement une patientèle de passage.
- 9 % pensent avoir une patientèle assez variée car ils ont choisi 2 voire les 3 items proposés dans le questionnaire.

Donc **presque 9 pharmaciens sur 10 estiment bien connaître les patients** qu'ils servent dans leurs officines puisque ces derniers sont qualifiés de patients fidèles.

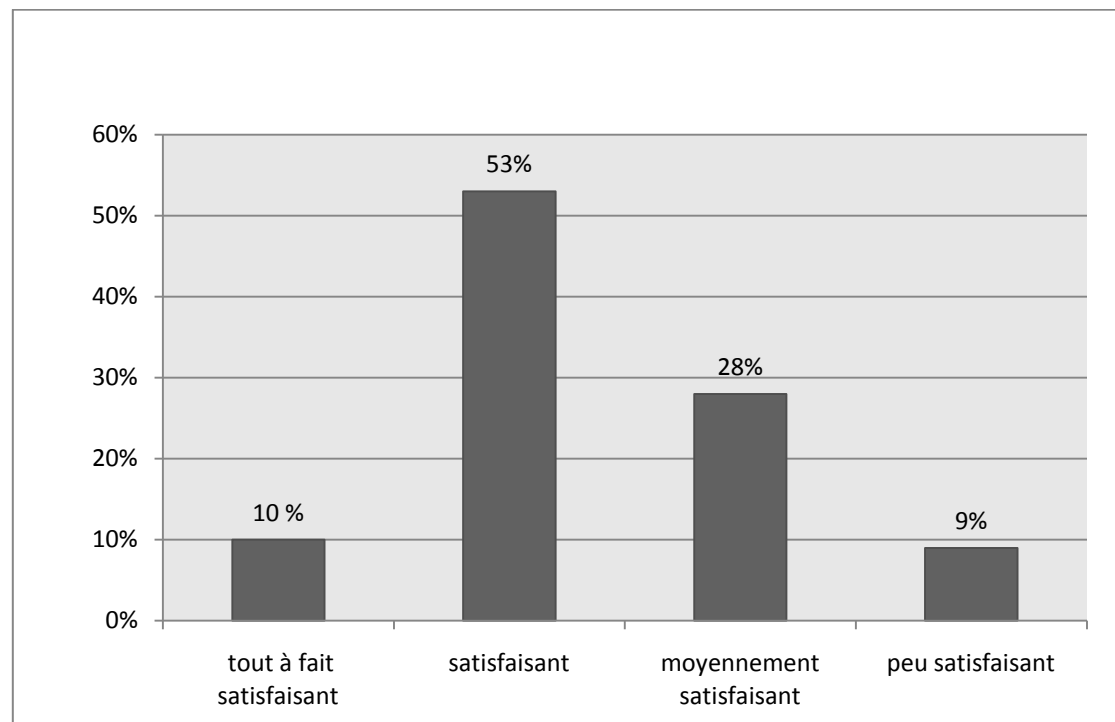
Par rapport au nombre d'ordonnances délivrés en moyenne dans ces officines :

- Pour 20 % : moins de 80 ordonnances / j
- Pour 39 % : 80 à 130 ordonnances / j
- Pour 32 % : 130 à 200 ordonnances / j
- Pour 9 % : plus de 200 ordonnances / j

**III.1.b) Informations et sources sur les médicaments génériques**

➤ Questions n° 5 et 6

**Graphique n° 5 : Degré de satisfaction des pharmaciens vis-à-vis des informations existantes sur les médicaments génériques**



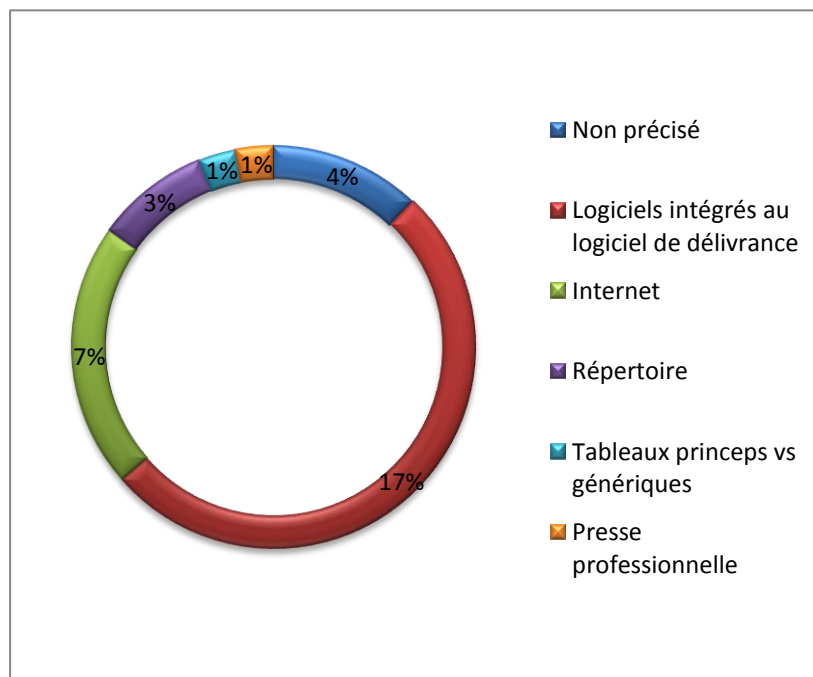
Près de 2 officinaux sur 3 se disent tout à fait satisfait à satisfait des informations disponibles sur les médicaments génériques.

En ce qui concerne leurs sources d'informations :

- 53 % signalent une seule et unique source dont 15 % le Vidal, 15 % les laboratoires, 9 % la notice intérieure et 14 % une autre source.
- 41 % utilisent 2 sources
- 6 % d'entre eux, 3 sources

Nous noterons que sur l'ensemble des réponses, quelque soit le nombre de sources utilisées, 47 % des sondés consultent le Vidal et 33 % utilisent d'autres sources (seules ou en association avec le Vidal et/ou le laboratoire et/ou la notice du médicament).

### Graphique n° 6 : Autres sources d'informations utilisées par les pharmaciens



Selon les participants, les logiciels intégrés à leur logiciel de délivrance sont :

- la BANQUE CLAUDE BERNARD ou BCB (3%)
- le DEXTHER (3%)
- CLICKADOC (2%)
- PHARMATHEQUE (1%)
- 8 % disent consulter le logiciel intégré mais ne précisent aucun nom.

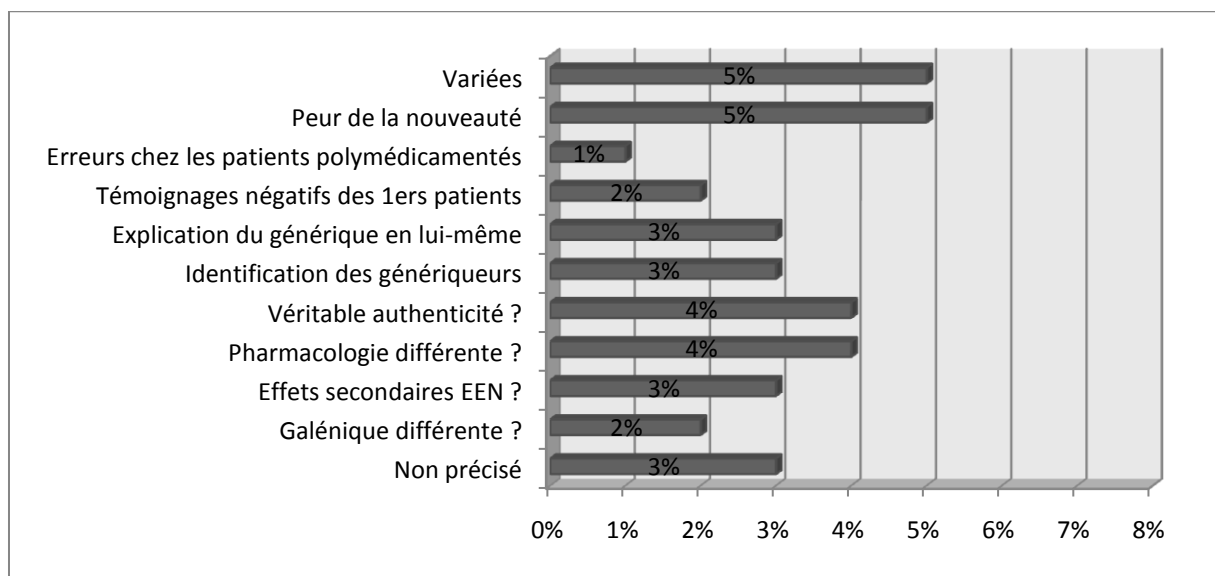
Ceux utilisant internet ou la presse professionnelle n'ont donné aucune précision sur le type de sites ou les revues consultés.

### III.1.c) Ressenti vis-à-vis du médicament générique en lui-même et de la substitution

#### ➤ Question n° 7, 8 et 9 : Evolution des perceptions des années 90 à nos jours

65 % des pharmaciens n'ont eu aucune appréhension vis-à-vis des médicaments génériques. 35 % des participants ayant répondu « oui » à la question d'appréhension, ont expliqué par rapport à quoi se fondaient exactement leurs craintes. Sur le graphique ci-dessous, nous avons donc recensé les craintes exposées par ces pharmaciens.

**Graphique n° 7 : Exposition des craintes vécues par les pharmaciens lors de l'arrivée des génériques**



N.B : « Variées » correspond aux réponses de pharmaciens ayant exposé 2 à 3 craintes à la fois parmi les 9 craintes citées au total.

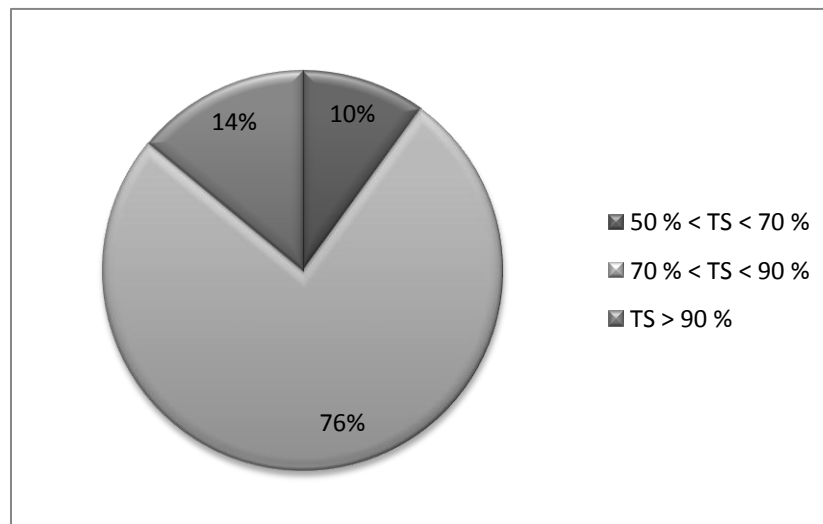
- 62 % n'ont pas répondu concernant l'évolution de leur perception, ce qui est proche du taux de pharmaciens ayant répondu « non » à la 1<sup>ère</sup> partie de la question
- 17 % estiment que leur perception a évolué positivement
- 11 % estiment que leur perception a évolué négativement
- 10 % disent avoir aujourd'hui une perception toujours mitigée
  
- 63 % ont répondu « non » au fait que l'image qu'ils avaient du médicament générique ait pu être modifiée à travers les expériences personnelles des patients qu'ils côtoient
- 12 % estiment que l'image qu'ils ont aujourd'hui est plutôt positive
- 18 % estiment que cette image serait plutôt négative
- 5 % se disent mitigés
- 2 % n'apportent aucune précision
  
- 27 % des participants ont répondu « non » au fait que le droit de substitution ait amené un quelconque changement dans la relation pharmacien-patient

- 73 % ont répondu « oui » dont :
- 39 % disant que cela a permis de créer une vraie complicité avec le patient ; d'où une meilleure confiance au sein de la relation. 6 % ont insisté sur le fait que le diplôme de pharmacien était par ce biais valorisé. 16 % s'accordent à dire qu'il y a bien eu un changement sans en préciser le sens. 10 % des sondés estiment que le droit de substitution a été plutôt une source de conflit avec le patient à cause de leurs suspicions ; d'où une situation de négociation permanente. 2 % ayant cité en même temps « reconnaissance du diplôme et/ou confiance et/ou source de conflit ».

➤ Question 10 et 11 : Taux de substitution et facteur limitant

9 pharmaciens sur 10 disent avoir aujourd'hui un taux compris entre 70 % et plus de 90 %.

**Graphique n° 8 : Taux de substitution atteint en 2008 par les pharmaciens interrogés**



- 50 % des officinaux seraient en accord avec la fourchette recommandée par la CPAM de leur département
- 10% disent être au dessus du taux recommandé
- 40% ne donnent aucune précision ou disent ne pas s'en rappeler

Le facteur limitant à un taux de substitution maximal serait :

- Pour 40 % des interrogés, l'association : mention « NS » du prescripteur + refus du patient
- Pour 26 %, seul le refus du patient
- Pour 13 %, uniquement « le prescripteur par sa mention NS »
- Pour 2 %, cela peut venir entre autre d'une hésitation de leur part

Nous observons d'une part, que l'intitulé « refus du patient » a été signalé seul ou en association avec les autres items par 78 % des pharmaciens.

D'autre part, 15 % des pharmaciens ont évoqué d'autres facteurs limitant comme :

- « Les patient âgé poly-médicamenté »
- « L'impossibilité de stoker tout un répertoire de génériques »
- « L'alignement du prix des princeps sur celui de leurs génériques »
- « Les informations relayées sur certains génériques (DEPAKINE®, DUROGESIC®...) »
- « La contrefaçon des médicaments », « une idée mercantile du générique vis-à-vis du pharmacien » sont d'autres facteurs cités

## III.2 Patients

Nous avons recueilli :

- 77 questionnaires « patient » par le biais des pharmaciens
- 223 questionnaires « patient » par le biais des cabinets médicaux

Dans les deux cas, nous n'avons pu comptabiliser le nombre de refus mais nous avons fait une estimation moyenne des pertes qui s'élèvent à 20 % sur les 10 cabinets médicaux et à 38 % sur l'ensemble des pharmacies visitées.

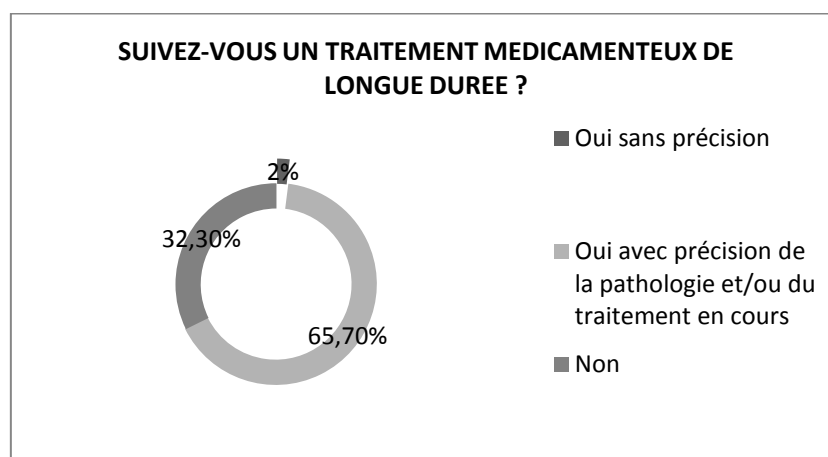
### III.2.a) Données sociodémographiques et médicales des patients

- Questions n° 1, 2, 3, 4 et 5

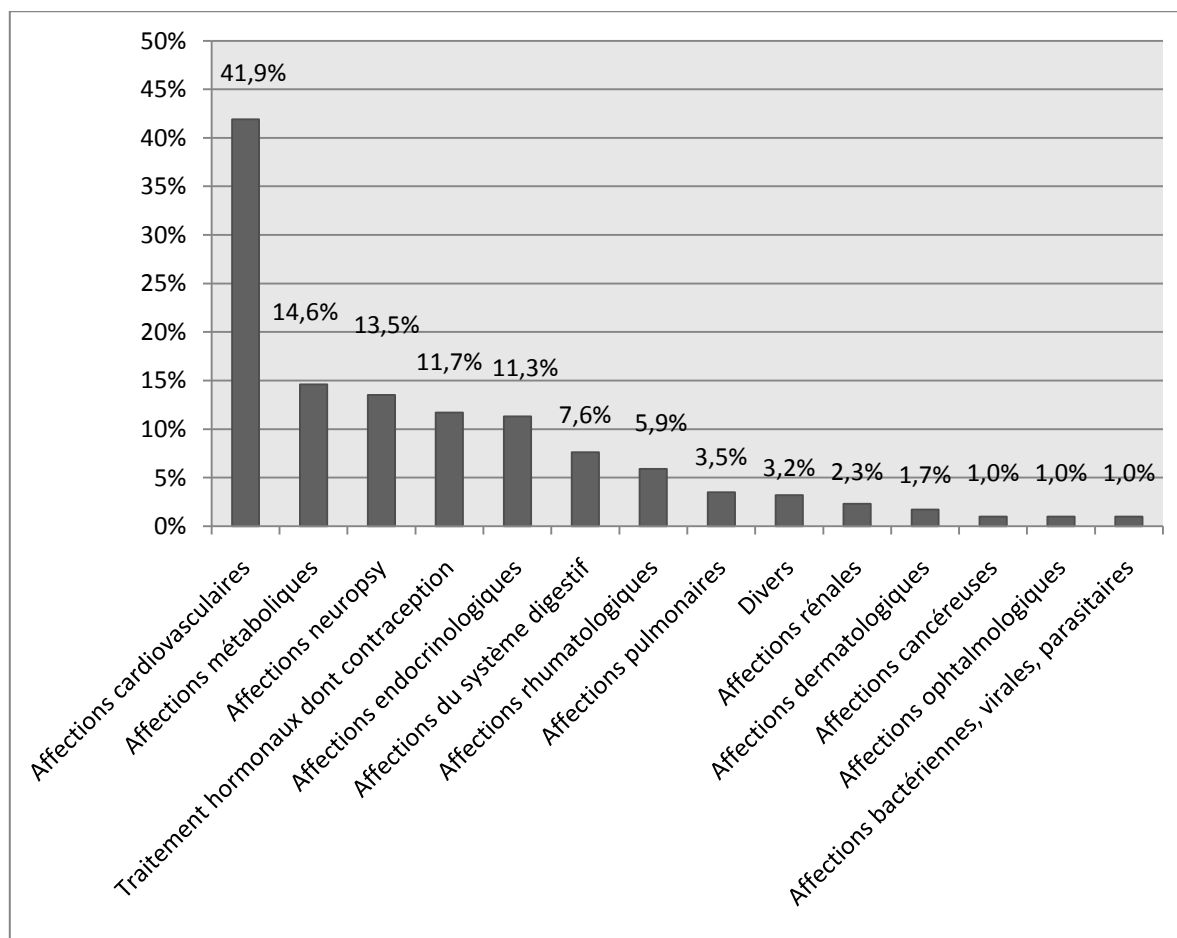
#### Caractéristiques de l'échantillon de patients

<b>Sexe</b>	Femme	n = 191	63,7 %
	Homme	n = 109	36,3 %
<b>Age</b>	Moins de 35 ans	n = 71	23,7 %
	35 – 50 ans	n = 84	28 %
	50 – 70 ans	n = 97	32,3 %
	Plus de 70 ans	n = 48	16 %
<b>Professions</b> (selon la classification des métiers de l'INSEE)	Non précisé	n = 12	4 %
	Agriculteurs	n = 1	0,3 %
	Artisans, commerçants, Chefs d'entreprise	n = 11	2,7 %
	Cadres, professions intellectuelles supérieures	n = 44	14,7 %
	Professions intermédiaires	n = 35	11,7 %
	Employés	n = 53	17,6 %
	Ouvriers	n = 5	1,6 %
	Retraités	n = 96	31,4 %
	Etudiants	n = 12	4 %
	Chômeurs et autres personnes sans activité professionnelle	n = 36	12 %
<b>Répartition géographique</b>	Plus de 90 % des participants proviennent de la Haute-Garonne. Une très grande majorité réside en zone urbaine (selon l'appartenance géographique des communes de l'INSEE)		

**Graphique n° 9 : Situation médicale des patients interrogés**



**Graphique n° 10 : Répartition des patients par classe de pathologies**



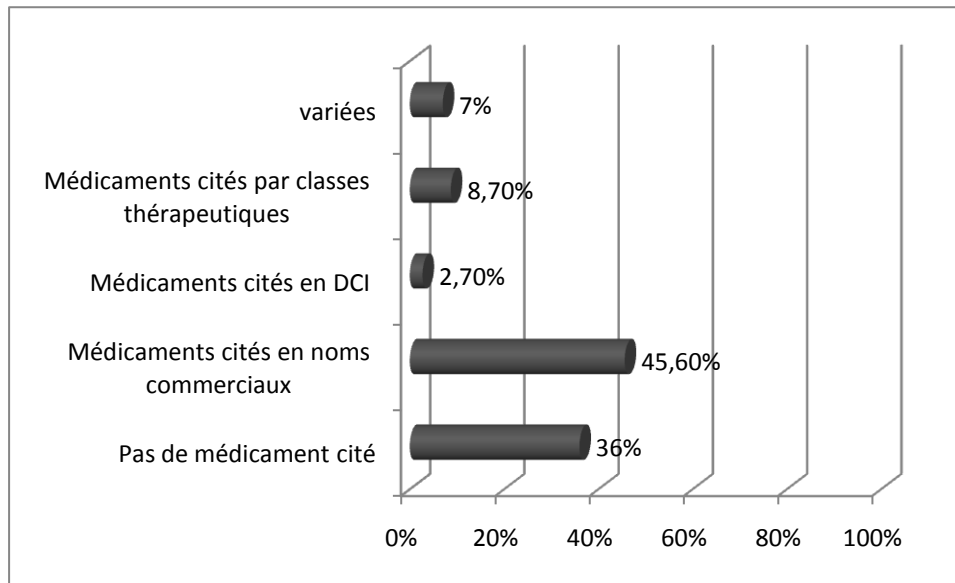
Cette répartition des patients s'est effectuée selon la CIM 10, Classification Internationale des Maladies 10<sup>ème</sup> version.

Un tableau présentant les pourcentages exacts de patients présentant une pathologie précise est placé en annexe n° 8.

N.B : « Divers » correspond aux réponses de patients ayant précisé un traitement sans pathologie exacte (Ex. : antidouleurs, compléments alimentaires .... peuvent aisément se classer dans les différentes classes de pathologies citées plus haut).

Nous avons recensé 205 noms de médicaments différents cités par les 2/3 de participants suivant un traitement au long cours.

**Graphique n° 11 : Répartition des molécules citées en fonction de l'appellation des patients**



N.B : « Variées » correspond aux réponses de patients ayant cités à la fois leurs médicaments en [nom commercial + DCI] ou en [classe thérapeutique + nom commercial] ou en [DCI + classe thérapeutique].

Nous avons observé qu'un peu plus de la moitié de ces 205 médicaments (54 %) ne possédaient pas de génériques commercialisés durant la période de l'étude c'est-à-dire d'Octobre 2008 à Avril 2009.

Nous avons également répartis les médicaments cités en fonction de leur SMR :

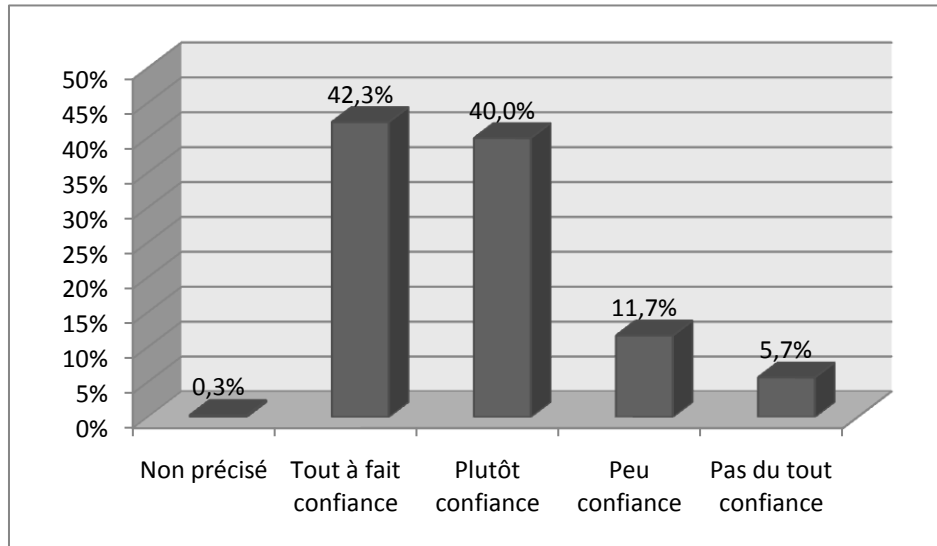
- Médicaments à SMR Insuffisant : 6,3 %
- Médicaments à SMR Faible : 2,4 %
- Médicaments à SMR Modéré : 9,8 %
- Médicaments à SMR Majeur/Important : 81,5 %



### III.2.b) Confiance, connaissances et interrogations vis-à-vis des génériques

➤ Questions n° 6

**Graphique n° 12 : Niveau de confiance globale accordée par les patients aux médicaments génériques**



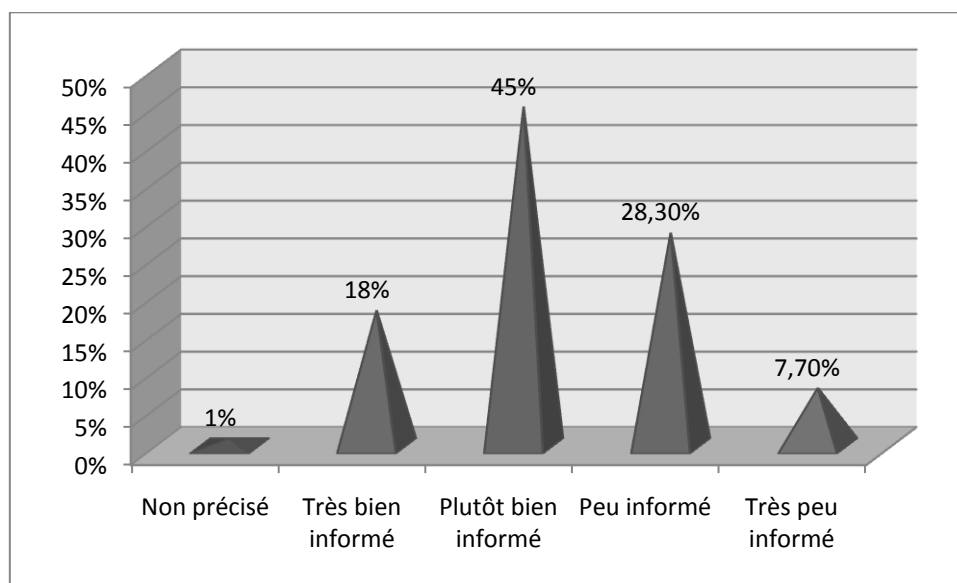
8 patients sur 10 se disent confiant par rapport aux médicaments génériques.

➤ Questions n° 7 et 8 : Les à-priori des patients sur les médicaments génériques

Sur le fait que le médicament générique puisse potentiellement entraîner plus d'effets indésirables ou avoir une efficacité modifiée par rapport à son princeps, ils sont respectivement :

- 56,3 et 58,8 % à répondre « non »
- 15,4 % et 20,9 % à répondre « oui/certainement »  
Notons que parmi les 20,9 %, 8,30 % estiment qu'il s'agit d'un effet diminué
- 15 et 13 % à répondre « peut-être »
- 13,3 et 7 % à dire « je ne sais pas »
- 0,3 % de patients n'ont pas répondu à la question d'efficacité modifiée ou pas

**Graphique n° 13 : Degré de satisfaction des patients vis-à-vis du niveau d'information sur les médicaments génériques**



63 % des patients semblent satisfaits puisqu'ils s'estiment très bien à plutôt bien informés.

71,3 % des participants nous signalent une source d'information dont 53 % s'adressant aux professionnels de santé (médecins et pharmaciens confondus).

10,3 % ont coché uniquement l'item « brochures, dépliants de l'Assurance Maladie ». Les patients ayant coché « internet » seul ou en association avec les autres sources proposées sont au total 5,5 %. Seule une minorité (0,3%) dit utiliser des sites reconnus comme [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr). Les autres ne donnent aucune précision ou disent naviguer sur les sites que proposent les moteurs de recherche classiques tels que Google.

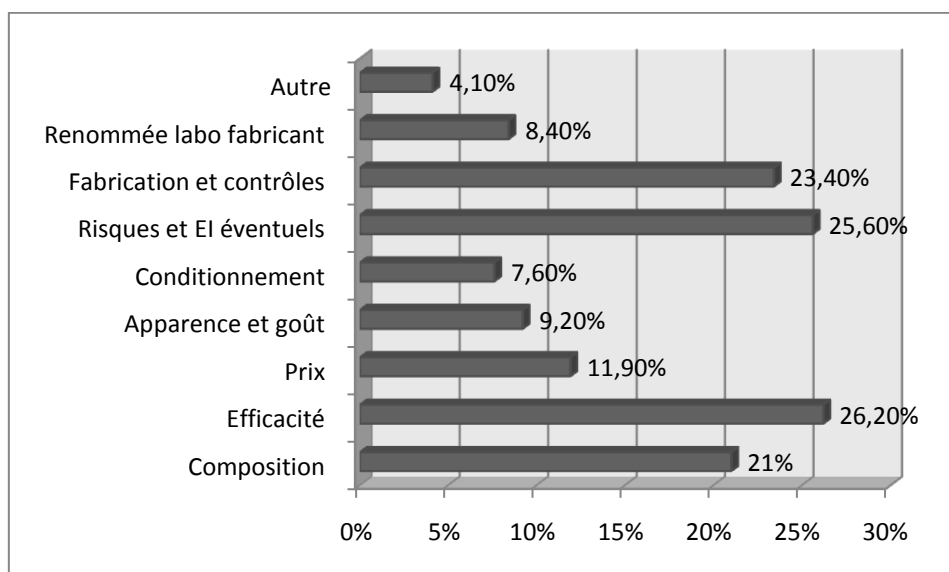
14,6 % ont indiqué l'item « autres sources » seul ou en association avec les 3 autres proposées dont 10,3 % ont cité les médias » (télévision, presse papier ...)

**68,4 % des patients rapportent néanmoins s'interroger encore sur les médicaments génériques.** On note que 41,9 % d'entre eux ont indiqué 2 interrogations ou plus. 30,3 % disent ne se poser aucune question.

Le graphique ci-dessous nous permet de voir les principales notions sur lesquelles les patients ont toujours des interrogations :

- L'efficacité
- Les risques et effets indésirables éventuels
- La fabrication et les contrôles effectués
- La composition

### Graphique n° 14 : Questions revenant le plus souvent dans les interrogations des patients



N.B : Dans les « autres questions » que se posent les patients, voici les interrogations que nous avons recensées :

- Economies réelles réalisées avec les médicaments génériques pour l'Assurance Maladie ?
- Différences exactes princeps/génériques ?
- Excipients, colorants et additifs : réactions engendrées ?

#### ➤ Question n° 9 : Degré de civisme des patients

67 % des sondés estiment important d'utiliser les génériques afin d'aider à réduire le déficit de la Sécurité Sociale, dont 29,3 % d'entre eux accordant une note comprise entre 6 / 10 et 10 / 10 à ce partenariat civique contre 4 % attribuant une note comprise entre 1 / 10 et 5 / 10. 33,6 % des patients s'accordent à dire « oui » sans pour autant attribuer une cotation quelconque.

16,7 % ne semblent pas favorables puisqu'ils répondent « non » et 15,7 % déclarent être « sans opinion ». 0,7 % n'ont pas répondu à la question.

### III.2.c) Expériences personnelles des patients avec les médicaments génériques

#### ➤ Question n° 13 : Erreur dans les prises médicamenteuses suite à une délivrance de génériques

Une très large majorité des patients (92 %) déclarent ne pas faire d'erreur dans ces cas-là.

➤ Question n° 14 : Intervention des patients sur la prescription de leur médecin

- 78 % disent ne pas avoir demandé à leur médecin de préciser la mention « non substituable » sur leurs ordonnances
- 20,3 % ayant répondu « oui »
- 1,7 % n'a pas répondu à la question

➤ Question n° 15 e 16 : Acceptation de la substitution par le pharmacien

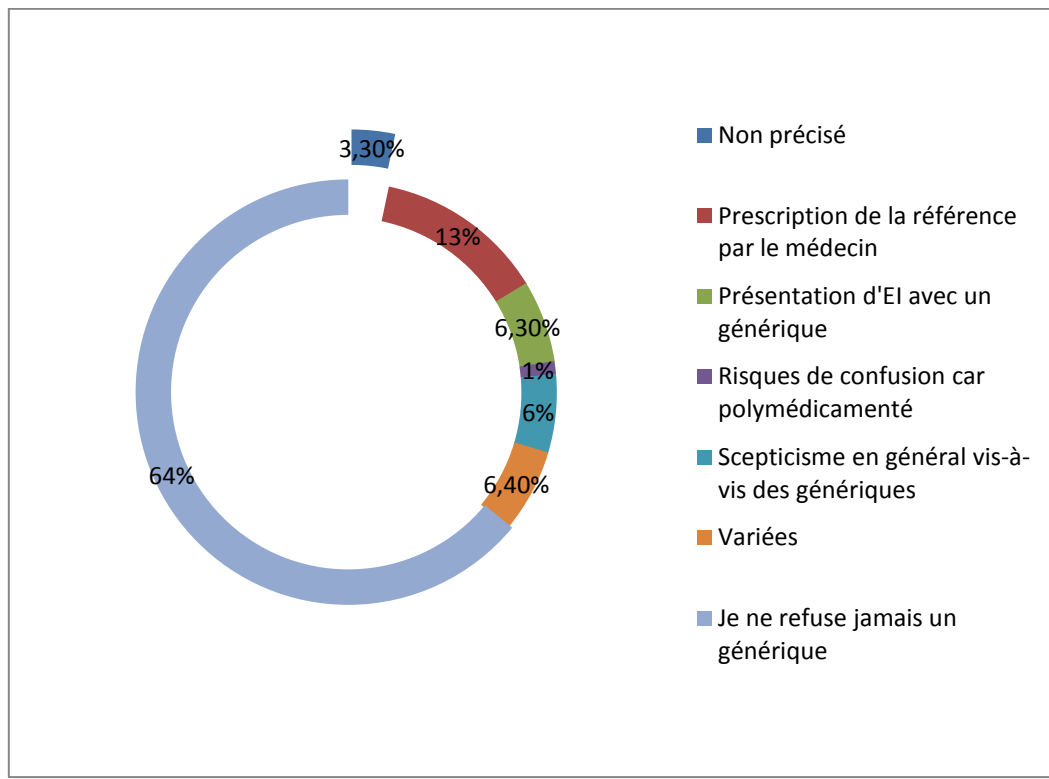
- 49,7 % disent que c'est « systématique »
- 23 % « le plus souvent »
- 15,7 % conditionnent l'acceptation puisqu'il faut que ce soit « uniquement pour un traitement occasionnel ou uniquement une prescription du médecin traitant »
- 10,3 % semble farouchement opposés puisqu'ils choisissent l'item « rarement ou jamais »
- 1,3 % n'a pas répondu

Quand on demande aux patients s'ils considèrent que leur acceptation du médicament générique pourrait être liée à des raisons financières :

- 75,3 % répondent « non »
- 18,3 % « oui »
- 5,70 % déclarent être « sans opinion »
- 0,7 % ne répondent pas

➤ Question n° 17 : Causes de méfiance ayant déjà occasionné un refus de générique

**Graphique n° 15 : Les motivations de refus d'un générique**



N.B : « Variées » correspond aux patients ayant coché 2 à 3 items parmi ceux proposés autres que « Je ne refuse jamais un générique »

## IV / DISCUSSION

### IV.1 Biais de l'étude

1°) Au niveau méthodologique, nous avons utilisé deux moyens de recueil pour chacun des questionnaires dans un but pratique.

Si on considère les questionnaires patients obtenus par les pharmaciens, on peut se demander si la distribution s'est vraiment faite de manière aléatoire. Le pharmacien connaissant sa patientèle sait d'avance qui est « pro-génériques » et qui est « anti-génériques ». D'autre part, certains patients étant plus ouverts au comptoir, le questionnaire leur a peut-être été préférentiellement donné. Par ailleurs, nous n'avons pu évaluer clairement le mode de remplissage des questionnaires par ce moyen (sur place ou pas ? avec ou sans aide ?).

2°) Nous avons fait appel à des cabinets de spécialistes. Là encore, le caractère aléatoire peut être remis en cause puisque cela peut apparaître comme une sélection des patients atteints d'un type de pathologies précis.

3°) On peut se demander si les patients n'auraient pas souhaité être interrogés plutôt que de remplir le questionnaire seuls, notamment dans les salles d'attentes des cabinets médicaux. Avaient-ils besoin que certaines questions soient explicitées ? Ont-ils trouvé que certaines questions étaient inutiles ?

La bonne compréhension des questions est un facteur déterminant dans la qualité des réponses.

Exemple : Quand on demande aux patients d'attribuer une note au fait que ce soit important d'utiliser les médicaments génériques afin de diminuer les dépenses de l'Assurance Maladie, 67 % nous répondent « oui » mais 33 % d'entre eux, soit la moitié, ne donnent aucune cotation.

4°) N'ayant pas posé de critère d'exclusion, certains effectifs étaient représentés plus que d'autres ; d'où le fait que certains de nos résultats n'avaient pas forcément de puissance statistique.

Exemple : un nombre plus important de patientes que de patients à remplir le questionnaire / une majorité de sujets atteints de pathologies cardiovasculaires.

Nous ne pouvons donc dire que nous avons un échantillon représentatif de notre périmètre d'étude, c'est-à-dire la Haute-Garonne.

## IV.2 Perception des pharmaciens

### IV.2.a) Ressenti face aux premières vagues de génériques

Dans notre étude, parmi les officinaux interrogés, 8 pharmaciens sur 10 ont une expérience professionnelle de plus de 10 ans. Donc, pour la plupart, ils ont connu « l'avant et l'après droit de substitution ». Quand on regarde les résultats concernant le ressenti (l'éventuelle appréhension connue en 1999, l'évolution des perceptions puis, l'image du générique à travers les expériences des patients), on est clairement dans un rapport 2/3 versus 1/3. En effet, pour 2/3 des sondés, on a l'impression que l'arrivée du médicament générique n'a pas été vécue comme un passage difficile. Avec le temps, toute profession doit faire face à des mutations et donc, celle-ci semble être apparue pour une grande majorité de notre échantillon comme une simple mutation. En Novembre 1999, soit 5 mois après l'obtention du droit de substitution, une enquête a été réalisée par l'Institut d'études **LOUIS HARRIS MEDICAL (filiale TNS-SOFRES)**<sup>52</sup> pour un laboratoire génériqueur de l'époque nommé BIOGALENIQUE. Les résultats issus des réponses de 251 pharmaciens ont montré que les appréhensions de ces derniers étaient en rapport avec :

- La peur du refus notamment chez les patients âgés poly-médicamentés (94 %)
- La responsabilité engagée au moment de la substitution (38%)
- Les problèmes d'observance liés au traitement (34%)

D'autre part, 88 % de ces pharmaciens avaient également déclaré qu'ils préféraient référencer une gamme de génériques totalement identiques au princeps, mais sans excipient à effet notoire différent. Aujourd'hui, par rapport à notre étude, certaines de ces raisons sont citées mais, par un faible nombre de pharmacien. Les allergies aux EEN existent mais sont rares, les patients âgés, même s'ils représentent en majorité les quelques réfractaires, sont maintenant très nombreux à accepter le générique. Le fait de répondre à ces questions avec 10 ans de recul n'a-t-il pas minimisé les peurs rencontrées à l'époque ?

Dans cette étude, nous observons dans le même temps que ces craintes ne sont pas tellement liées à des doutes sur l'identité du médicament générique lui-même mais, plutôt liées aux risques de la substitution dans la vie quotidienne de certains patients. Parmi nos 35 % de pharmaciens ayant eu des appréhensions, c'était le contraire.

### IV.2.b) Freins à la substitution

En 2008, les taux de substitution atteints par nos participants semblent être très forts. N'oublions pas qu'en dix ans, l'Assurance Maladie a multiplié les dispositifs, les accords pour que justement ce soit le cas. Une étude a été réalisée par l'**INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé)**<sup>53</sup> en 2003 sur l'attitude des médecins et des pharmaciens face aux médicaments génériques. Selon cette enquête, pour les pharmaciens interrogés, les freins à la délivrance de médicaments génériques à l'officine étaient :

- La réticence des patients pour 86,5 % (versus 78 % dans notre étude, item coché seul ou en association)
- L'appartenance du médicament à une classe thérapeutique spécifique pour 50,4 %

- L'opposition du prescripteur pour 49,3 % (versus 64 % dans notre étude, item coché seul ou en association)

Dans notre questionnaire, nous n'avons pas formulé explicitement la question de « l'appartenance à une classe thérapeutique spécifique » comme frein à la substitution. Compte tenu des débats qui ont lieu à propos de certains génériques, nous aurions pu chercher à quantifier ce frein. En comparant nos résultats à ces chiffres nationaux, la réticence de certains patients demeure un frein incontestable puisque plus de la moitié de nos pharmaciens y font référence mais, soulignons que la proportion de ces patients va « decrescendo » au fil des années. Plus loin dans notre commentaire, nous insisterons sur ce fait en analysant les réponses des patients.

#### **IV.2.c) Droit de substitution et relation pharmacien-patient**

Toujours selon l'étude de l'INPES, 57,6 % des pharmaciens ont déclaré à l'époque que les médicaments génériques avaient effectivement modifié la relation pharmacien-patient. Cette modification aurait été perçue surtout en province (60,1 % versus 45,8 % en Ile-de-France). Pour 85 %, ces changements ont favorisé des discussions sur le bon usage des médicaments. Selon nos chiffres, six ans après, ce sentiment de changement semble être toujours aussi présent en province puisque 73 % de nos sondés y font référence. Seule une minorité a retenu un côté plutôt négatif du droit de substitution. Dans cette sous-population ayant ressenti le droit de substitution comme une source de conflit entre le pharmacien et le patient, on note qu'il y a en majorité :

- des pharmaciens ayant une ancienneté comprise entre 20 et 30 ans et travaillant dans des officines situées en zone urbaine

#### **IV.2.d) La qualité de l'acte de substitution**

Quelles sont les informations réellement utiles sur le médicament générique dont le pharmacien peut avoir besoin lors d'un acte de substitution ?

Rappelons que 2/3 des participants se disent tout à fait satisfait à satisfait des informations existantes.

##### ❖ Le Vidal : principale source d'information des pharmaciens

Il faut toujours s'assurer d'un remplacement adéquat en termes de DCI et de dosage lors de la substitution.

Voici quelques exemples où des erreurs peuvent être commises :

- Substitution d'un princeps par un générique :
  - Pilules contraceptives avec des dosages très variables (ne pas confondre le générique de HARMONET® = éthinyloestradiol 20 µg + gestodène 75 µg avec le générique de CARLIN® = éthinyloestradiol 30 µg + gestodène 75 µg)



- Substitution entre génériques :
  - BisoGé® = générique de CARDENSIEL®,  $\beta$ -Bloquant faiblement dosé utilisé dans l'insuffisance cardiaque à ne surtout pas substituer par Bisoprolol = DETENSIEL® ou SOPROL®,  $\beta$ -bloquant à plus forte dose contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque

Dans ces cas-là, le VIDAL de l'année en cours ou d'autres sources telles que les bases de données médicamenteuses intégrées au logiciel de délivrance ou, les tableaux princeps vs génériques proposés par les laboratoires génériqueurs peuvent être des sources intéressantes, permettant d'éviter certaines erreurs. Le VIDAL est la principale source écrite d'information sur les médicaments accessible au médecin et au pharmacien. Dans notre enquête, 1 pharmacien sur 2 le consulte.

#### ❖ Les bases de données médicamenteuses

Voici les principales bases de données médicamenteuses intégrées dans les logiciels officinaux<sup>54</sup> :

- La BCB ou BANQUE CLAUDE BERNARD créée par RESIP (Recherches et Etudes en Systèmes Informatiques Professionnels). Elle est agrée par la HAS et financée exclusivement par les abonnements des utilisateurs médecins et pharmaciens. Tout financement en provenance de laboratoires pharmaceutiques est exclu.
  - CLICKADOC et OFFICIALIS créés par le grossiste répartiteur OCP
  - DATASEMP créé par VIDAL
  - THERIAQUE ayant obtenu l'agrément de la HAS
  - MEDIQUICK
- |   |  |
|---|--|
| } | Intégrées en partie dans certains logiciels tels que Winpharma |
|---|--|

Parmi les autres logiciels cités par les pharmaciens, on retrouve :

- PHARMATEQUE, une banque de données qui regroupe l'ensemble des informations relatives aux produits de parapharmacie.
- Le module DEXTHER intégré au logiciel Alliance-Plus possède dans ses fonctionnalités un nouveau mode de délivrance depuis 2002. Lors de la saisie d'une DCI, Alliance-Plus propose de sélectionner les dosages et formes associés qui correspondent à la prescription. Une fois cette sélection faite, s'affiche à l'écran, en fonction du paramétrage initial de DEXTHER :
  - l'ensemble des équivalents stricts
  - tous les génériques et princeps correspondants à la DCI

Nous notons qu'en cas de recherche d'informations sur un médicament générique, les logiciels tels que la BCB, THERIAQUE ou DATASEMP sont des sources fiables et reconnues. PHARMATHEQUE n'aurait aucune valeur en matière d'informations sur un médicament générique ; 1 pharmacien sur 100 avait cité cette source.

D'autre part, pour l'ensemble de ces bases, les données sont d'abord mises à jour au sein de la base elle-même ; la fréquence peut être quotidienne (Thériaque, ClickaDoc...) ou mensuelle (données scientifiques de DataSEMP...). Les mises à jour sont répercutées dans le système informatique du pharmacien. Ainsi la fréquence proposée par l'éditeur du logiciel peut être quotidienne et s'effectuer en ligne, pour ceux qui sont en télétransmission journalière ou mensuelle. De manière générale, la fraîcheur de l'information est évidemment un critère de qualité pour les bases de données et les informations sur les médicaments doivent être mises à jour dès leur disponibilité dans les textes officiels. En principe, les bases de données répertorient tous les médicaments disponibles en France : spécialités listées, produits conseil, OTC en libre accès, médicaments hospitaliers. En principe seulement, car l'exhaustivité des bases dépend beaucoup des moyens déployés pour assurer les mises à jour et des sources à disposition (AFSSAPS, fiches techniques des laboratoires, Journal officiel...).

#### ❖ Valeur des sources en fonction de l'information recherchée

Par ailleurs, si le pharmacien s'intéresse à la composition d'un médicament générique, les sources cochées ou citées par nos sondés n'auront pas la même valeur. Certains auteurs (Taboulet F. et al, 2002)<sup>55</sup>, se sont intéressés à la comparaison entre l'information fournie par le Répertoire des génériques et le dictionnaire Vidal. Cette étude a révélé que parmi un certain nombre de médicaments ayant une monographie dans le Vidal, on retrouvait des discordances entre le Répertoire et le Vidal quant à la composition en excipient à effet notoire (EEN). L'information relative aux EEN serait lacunaire et quelquefois erronée. D'autres auteurs (Lamarque V. et al, 2008)<sup>24</sup> insistent en ce sens pour que tous les génériqueurs fassent figurer la monographie de leurs produits dans le dictionnaire des médicaments habituellement utilisé en France dans l'intérêt de la Santé Publique. Même si le VIDAL réunit des informations capitales sur les caractéristiques des produits, il n'en reste pas moins que pour certaines informations comme les EEN, le pharmacien aura peut-être intérêt à se référer à la notice du fabricant ou à contacter ce dernier.

*Exemple de cas de comptoir : Patiente d'environ 30 ans présentant une ordonnance d'antibiotiques rédigée par son gynécologue :*

*Claramid® 150 mg  
1 cp 2f/j pendant 10 j*

*La patiente nous indique elle-même qu'elle est sujette à une allergie au gluten.*

*N.B : Le **gluten** est un mélange de protéines que l'on trouve dans l'endosperme de la plupart des céréales. Il constitue environ 80 % des protéines contenues dans le blé. On le retrouve dans les farines de céréales panifiables comme le blé, le seigle et en quantité moindre dans l'orge. Les céréales telles que le maïs, le riz complet, le millet ou le sarrasin ne contiennent pas de gluten.*

*Cette patiente nous précise qu'elle veut connaître la composition du médicament qu'il soit princeps ou générique.*

*Nous vérifions qu'une substitution est possible. De plus, nous ne possédons pas en stock l'original. Le générique qu'on peut alors délivrer est « Roxithromycine 150 mg ». Nous comparons les EEN du médicament original cités dans la rubrique « composition » du Vidal à ceux de notre générique du laboratoire TEVA.*

<i>Composition CLARAMID® 150 mg selon le Vidal 2009</i>	<i>Composition Roxithromycine TEVA 150 mg selon la notice intérieure du fabricant</i>
<u>Substance active</u> : Roxithromycine 150 mg pour un comprimé pelliculé	<u>Substance active</u> : Roxithromycine 150 mg pour un comprimé pelliculé
<u>Autres composants</u> :	<u>Autres composants</u> :
<u>Noyau</u> : Hydroxypropylcellulose, polyoxyéthylène polyoxypropylèneglycol, polyvidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc, <b>amidon de maïs</b>	<u>Noyau</u> : L-hydropropylcellulose, povidone K30, silice colloïdale anhydre, talc, <b>amidon de maïs</b> , stéarate de magnésium
<u>Pelliculage</u> : méthylhydroxypropylcellulose, glucose anhydre, propylèneglycol, dioxyde de titane	<u>Pelliculage</u> : hypromellose, glucose anhydre, dioxyde de Titane (E171), propylèneglycol
<u>Excipient à effet notoire</u> : glucose	<u>Excipient à effet notoire</u> : glucose

Après toutes ces vérifications, nous avons délivré le générique du laboratoire TEVA à la patiente.

(Pharmacie L., Toulouse, Novembre 2009)

N.B : Cf annexe n°3 pour plus d'informations)

En remarques (cf. annexe n°6), des pharmaciens ont évoqué le système d'auto-génériques qui serait plus sécurisant. C'est le cas par exemple de la gamme de génériques **Winthrop** provenant du laboratoire innovant Sanofi-Aventis. Un des arguments avancés par ces laboratoires ayant développé une filiale de génériques est que le patient ne risque pas de confondre les médicaments. En effet, les auto-génériques sont issus de la même ligne de production que les originaux et sont totalement identiques aux comprimés originaux en termes de forme, taille, dosage et couleur.

En 2010, ce système d'auto-génériques sera sûrement concurrencé puisque tous les laboratoires génériqueurs auront désormais le droit de fabriquer des copies identiques en tout point à leurs princesps.

### IV.3 Perception des patients

Régulièrement en France, sont effectuées des enquêtes d'opinion par de grands groupes d'étude selon la méthode des quotas. En effet, il s'agit d'une méthode d'échantillonnage prenant en compte des facteurs tels que le sexe, l'âge, la catégorie socioprofessionnelle du chef de famille, la région et la taille d'agglomération. Tout ceci permet d'obtenir une structure similaire à celle de la population de base. La santé et l'organisation du système de santé étant des thèmes qui préoccupent bon nombre de Français, les études à ce sujet sont nombreuses. Nous allons tenter ici de comparer nos résultats à certaines de ces enquêtes. Nous notons tout

de même que la méthodologie n'est pas la même puisque d'une part, les participants sont interrogés par téléphone et d'autre part, ces derniers sont représentatifs de la population française.

#### IV.3.a) Confiance teintée d'interrogations

Une enquête menée par l'**IFOP (l'Institut Français d'Opinion Publique)**<sup>56</sup> en *Février 2006* à la demande de l'Institut du générique SANDOZ avait révélé que 87 % des Français accordaient une confiance totale aux génériques. Dans notre étude, 82 % de patients se disent tout à fait à plutôt confiant vis-à-vis de ces médicaments. De plus, on constate que dans notre échantillon que des facteurs tels que l'âge, la prise d'un traitement chronique ou le type de pathologies ne semblent pas altérer ce haut niveau de confiance. Cependant, ce qui nous a semblé paradoxal était que près de 7 patients sur 10 se posaient encore des questions sur les médicaments génériques. Même si la confiance est globalement forte, elle n'est peut-être pas aveugle. En effet, nos résultats nous montrent que parmi notre sous-population de patients confiants, 63 % se posent encore des questions dont 31 % sur l'efficacité de ces médicaments. Afin que notre interprétation ne soit pas biaisée, il aurait peut-être été intéressant de demander aux patients d'explicitement la question qu'ils se posent. L'étude IFOP de 2006 montrait que 28 % de l'ensemble des français interrogés se posaient toujours des questions sur l'efficacité ou la façon d'agir des médicaments génériques. 31 % s'interrogeaient sur la composition / la fabrication (vs 23,4 % + 21 % sur l'ensemble de nos sondés), 15 % sur le prix (vs 11,9 %), 6 % sur les risques/ allergies/ effets secondaires (vs 25,6 %). On peut se demander si les princeps sont sujets eux aussi à toutes ces questions de la part des patients.

#### IV.3.b) Origines de ces interrogations

- *1<sup>ère</sup> hypothèse : Tout ceci n'est-il pas un problème lié au marketing ?*

On peut penser que nous sommes face à la pression quotidienne du marketing, qui pousse implicitement à assimiler un produit moins cher, à un « produit de seconde zone »<sup>57</sup>, donc de moindre qualité et/ou plus toxique; ceci étant une sorte de logique populaire retrouvée dans tous les secteurs de consommation. Depuis 10 ans, le médicament générique n'aurait-il pas été trop enfermé dans sa dimension économique, ce qui a pu pousser le patient « consommateur » à faire des comparaisons comme dans le secteur alimentaire par exemple. D'autre part, la complexité de la Dénomination Commune contribue à ôter toute familiarité à ce médicament. Il est dépourvu de « la magie des noms » de bons nombres de médicaments de marque, pour lesquels une réflexion commerciale est mise en œuvre afin de donner au princeps une résonance symbolique. Le médicament générique est désigné par un « nom barbare », dénué de sens face à un problème spécifique de santé<sup>38</sup>. Il aurait été intéressant de connaître les interrogations des patients vis-à-vis des génériques désignés par des noms de fantaisie faisant penser qu'il s'agit de médicaments de marque.

Par ailleurs nous constatons que 2/3 de nos sondés s'estiment très bien à plutôt bien informés vis-à-vis des médicaments génériques.

Alors pourquoi ce type d'interrogations subsiste malgré un niveau d'information jugé globalement satisfaisant par les patients eux-mêmes ?

- 2<sup>ème</sup> hypothèse : Ces interrogations sont-elles le fruit d'un problème de communication entre acteurs de santé ?

Certains participants évoquent en remarque à la fin du questionnaire un problème de communication avec le médecin ou le pharmacien. N'oublions pas que ces deux protagonistes de la relation de soin sont les derniers maillons de la chaîne et qui plus est, « les maillons visibles ». Donc, de ce fait, il devient très facile de les incriminer dès lors que d'autres acteurs de santé tels que les laboratoires pharmaceutiques constituent les « maillons invisibles » de la chaîne pour le patient.

En effet, les batailles que se livrent les laboratoires innovants et les génériqueurs ont tendance à discréditer les pharmaciens aux yeux des patients.

Exemple : l'alignement du prix des princeps sur celui des génériques est un argument cité à la fois par les pharmaciens et les patients interrogés. Tout deux se demandent alors où est l'économie tant préconisée.

Une comparaison des prix moyens des génériques et des princeps observés en décembre 2007 sur l'ensemble des groupes génériques commercialisés à cette période a montré des écarts pouvant aller de :

- - 3 % à - 48 % entre le Prix Public TTC du générique et celui du princeps.<sup>10</sup>

Par ailleurs, n'oublions pas la Sécurité Sociale en tant qu'acteur dans la relation de soins mettant en jeu le générique. Jusqu'en 2003, le taux de remboursement par l'Assurance maladie et la complémentaire santé ne variait pas entre le médicament princeps et le médicament générique. La seule solution pour intéresser les patients à la différence de prix entre les médicaments consistait donc à jouer sur leur civisme, en leur faisant percevoir les conséquences de leur choix sur les finances de l'Assurance maladie. En assimilant le choix du médicament générique à un « sacrifice » pour la collectivité, les pouvoirs publics n'ont-ils pas renforcé l'idée chez certains patients que les médicaments génériques soignent moins bien<sup>49</sup>.

#### **IV.3.c) L'acte de substitution désormais ancré dans les mentalités**

Si l'on revient à notre étude, on remarque tout de même que ces interrogations ne semblent pas entacher l'acceptation du générique proposé par le pharmacien. Depuis quelques années, la substitution semble belle et bien ancrée dans les mentalités. En effet, toujours selon cette étude IFOP de 2006, 57 % des patients disaient accepter « systématiquement » le générique proposé par le pharmacien (vs 49,7 % dans notre étude) et 18 % l'acceptaient « le plus souvent » (vs 23 %). Soit près de 3 patients sur 4 dans les deux études. Cette confiance vis-à-vis du médicament générique n'est certainement pas à dissocier de la confiance accordée aux professionnels de santé eux-mêmes. En effet, nous retrouvons des résultats similaires à ceux d'une thèse de médecine (Imbert C., Paris, 2009). Tout comme dans notre étude, la plupart des patients se posaient des questions sur les génériques sans que cela affecte leur acceptation. Ils disaient faire confiance aux différents acteurs de santé, et certains précisaient même oralement qu'ils plaçaient leur santé était entre les mains du médecin et du pharmacien<sup>58</sup>.

Dans notre étude, près de 67 % des patients se disent prêts à utiliser les médicaments génériques pour aider à diminuer le déficit de la Sécurité Sociale.

En 2006, l'enquête EXPLORA réalisée par l'**Institut d'études et d'opinions TNS-SOFRES**<sup>59</sup> pour le laboratoire GSK, a révélé que 62 % des Français se jugeaient eux-mêmes responsables de ce déficit. Ils se disaient prêts à accepter à 80 % le développement des médicaments génériques entre autres.

#### IV.3.d) Une minorité de réfractaires

Un sentiment très fréquemment retrouvé chez les réfractaires à ces médicaments est le fait de se percevoir comme une victime de la diminution des coûts en matière de santé. Ces patients ont une attitude critique face aux génériques dès lors que ceux-ci sont présentés comme le substrat de la restriction économique. Selon eux, on ne tient pas compte du point de vue des patients et, par là même, du libre arbitre de chacun<sup>38</sup>. Comme en témoignent les remarques placées en annexe 8, ce sont ces mêmes patients qui doutent du poids réel de l'économie apportée par les génériques dans cet énorme déficit. D'ailleurs, 56 % d'entre eux ne pensent pas utiles d'utiliser les génériques afin d'aider à réduire les dépenses de la Sécurité Sociale. Pour appuyer cette thèse, ils mettent en avant le plus souvent l'argument de l'alignement du prix des princeps sur ceux des génériques.

Actuellement, à l'officine, un fait indéniable est que ces patients réticents constituent une population minoritaire. Même si dans notre échantillon, certains continuent de poser des conditions à la délivrance du générique (15,7 %), nous avons recensé 10,3 % disant rarement ou jamais la substitution proposée par le pharmacien.

Qu'en est-il dans les autres études ?

- Des chiffres produits par la **Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM)**<sup>38</sup> ont montré que début 2002, il y avait 23 % de réticents, 16 % début 2003 et plus que 7 % en 2005
- L'étude **IFOP** de 2006 a comptabilisé 25 % de réfractaires dont 10 % disant accepter de temps en temps le générique, 6 % rarement et 9 % jamais
- Une étude **BVA** de 2008 en aurait recensé 11 % refusant  systématiquement la délivrance du générique
- Trois autres études réalisées en *Avril 2007, Avril 2008 et Juin 2009* par **TNS-SOFRES** ont dénombré respectivement 6 %, 4 % et 8 % de sujets refusant de prendre un médicament générique.

Dans ces trois dernières études, il a été mis en évidence que les freins vis-à-vis des génériques étaient basés sur une forte persistance d'idées reçues. D'ailleurs, l'enquête citée en amont et menée en 2008 par **BVA (autre Institut d'études et d'opinions)** pour le laboratoire génériqueur BIOGARAN a mis en exergue ces idées<sup>57</sup> :

- 88 % des Français interrogés disent « oui » aux génériques mais ne sont que 52% à l'accepter sans problème et sans arrière-pensée
- 85 % font autant confiance au générique qu'au princeps pour traiter une maladie de courte durée mais ne sont plus que 70 % pour une pathologie de longue durée, ce chiffre tombant même à 59 % en cas de maladie grave
- 30 % estiment qu'un générique convient moins bien à un nourrisson
- 24 % n'en veulent pas pour une personne âgée

- 26 % n'en veulent pas pour une personne prenant plus de 5 médicaments différents par jour
- 20 % craignent de se voir proposer des médicaments « de seconde zone » en provenance des pays en voie de développement

Nous observons que dans les remarques émises par les patients de notre échantillon, nous retrouvons l'idée que, médicament générique et maladie grave ne ferait pas bon ménage ainsi que les suspicions quant à la provenance des matières premières servant à la fabrication des génériques.

# CONCLUSION

---

Tout au long de ce travail, nous avons tenté de visualiser le médicament générique sous ses nombreux aspects dont l'aspect pharmacologique qui est scientifique donc objectif. Puis, à travers notre enquête touchant le pharmacien et le patient, nous avons abordé un aspect plus subjectif de la question en s'intéressant à leurs perceptions.

Il en ressort que le regard du patient conjointement à celui du pharmacien, est globalement positif vis-à-vis de ces médicaments.

Le droit de substitution accordé aux officinaux dans un but purement économique, a eu des retentissements à bien d'autres niveaux. Même si quelques participants évoquent les problèmes conflictuels rencontrés au comptoir à ce propos dix ans après, un bon nombre de pharmaciens retient l'impact positif que ce droit a amené dans la relation pharmacien-patient. Outre cet aspect humain, l'acte de substitution ne doit pas être banalisé. Les pharmaciens disposent de nombreux outils de délivrance en matière de médicaments génériques dont la valeur sera différente en fonction de l'information recherchée. Si aujourd'hui, les taux de substitution en Haute-Garonne sont élevés, un des facteurs limitant reste selon les officinaux interrogés, quelques patients réfractaires plus ou moins associés aux prescripteurs.

Si nous considérons l'ensemble des patients, nos résultats montrent que quelque soit l'âge, le sexe, la catégorie socioprofessionnelle ou encore le type de pathologie, le taux de confiance accordé à ces médicaments est plutôt élevé dans la population générale. Ceci est probablement lié à la confiance que les patients témoignent eux-mêmes aux professionnels de santé, aussi bien pharmaciens que médecins, qui représentent selon eux, leurs principales sources d'informations. Cependant, à travers les remarques de certains pharmaciens ou les interrogations de bons nombres de patients s'estimant pourtant confiant, on constate que l'image du médicament générique est entachée par diverses polémiques.

Si nous reconnaissons que certains points épineux trouvent des arguments scientifiques, il devient donc raisonnable d'adopter une certaine vigilance lors de la substitution sans utiliser ces problèmes comme prétexte à un rejet massif de tous les génériques.





# **ANNEXES**

**ANNEXE N°1****EXTRAIT DU REPERTOIRE DES GROUPES  
GENERIQUES****AFSSAPS MARS 2009****Dénomination commune : OLANZAPINE****Voie orale**Groupe générique : OLANZAPINE 7,5 mg - **ZYPREXA 7,5 mg, comprimé enrobé.**

	<b>Spécialités pharmaceutiques</b>	<b>Excipients à Effets Notoirs (EEN)</b>
R	ZYPREXA 7,5 mg, comprimé enrobé, ELI LILLY Nederland BV.	
G	OLANZAPINE MEDIPHA SANTE 7,5 mg, comprimé pelliculé, MEDIPHA SANTE SN.	Lactose
G	OLANZAPINE MYLAN 7,5 mg, comprimé pelliculé, GENERICS LTD.	Lactose Lécithine de soja
G	OLANZAPINE RATIOPHARM 7,5 mg, comprimé, RATIOPHARM GmbH, LABORATOIRE RATIOPHARM (exploitant).	Lactose
G	OLANZAPINE SANDOZ 7,5 mg, comprimé pelliculé, SANDOZ.	Lactose.
G	OLANZAPINE SYNTHON 7,5 mg, comprimé, SYNTHON BV, SYNTHON HISPANIA S.L. (exploitant).	
G	OLANZAPINE TEVA 7,5 mg, comprimé pelliculé, TEVA PHARMA BV.	Lactose

**ANNEXE N°2****LISTE DES EXCIPIENT A EFFET  
NOTOIRE MISE A JOUR SELON LE  
GUIDELINE EUROPEEN**

EXCIPIENT 1	APROTININE
EXCIPIENT 2	HUILE D'ARACHIDE EXCIPIENT
EXCIPIENT 3	ASPARTAM (E951)
EXCIPIENT 4	COLORANT AZOÏQUE
EXCIPIENT 5	BAUME DU PEROU
EXCIPIENT 6	CHLORURE DE BENZALKONIUM
EXCIPIENT 7	ACIDE BENZOÏQUE ET BENZOATES
EXCIPIENT 8	ALCOOL BENZYLIQUE
EXCIPIENT 9	HUILE DE BERGAMOTE BERGAPTENE
EXCIPIENT 10	BRONOPOL
EXCIPIENT 11	HYDROXYANISOLE BUTYLE (E320)
EXCIPIENT 12	HYDROXYTOLUENE BUTYLE (E321)
EXCIPIENT 13	HUILE DE RICIN POLYOXYL ET HUILE DE RICIN POLYOXYL HYDROGENEE
EXCIPIENT 14	ALCOOL CETOSTEARYLIQUE Y COMPRIS ALCOOL CETYLIQUE
EXCIPIENT 15	CHLOROCRESOL
EXCIPIENT 16	DIMETHYL SULFOXYDE
EXCIPIENT 17	ETHANOL
EXCIPIENT 18	FORMALDEHYDE (sous forme injectable, il ne fait plus partie de cette liste)
EXCIPIENT 19	FRUCTOSE
EXCIPIENT 20	GALACTOSE
EXCIPIENT 21	GLUCOSE
EXCIPIENT 22	GLYCEROL
EXCIPIENT 23	HEPARINE (EN TANT QU'EXCIPIENT)
EXCIPIENT 24	SIROP DE GLUCOSE HYDROGENE (OU MALTITOL LIQUIDE)
EXCIPIENT 25	SUCRE INVERTI
EXCIPIENT 26	LACTITOL, E966
EXCIPIENT 27	LACTOSE
EXCIPIENT 28	LANOLINE (GRAISSE DE LAINE)
EXCIPIENT 29	LATEX CAOUTCHOUC NATUREL (LATEX)
EXCIPIENT 30	MALTITOL E965 ET ISOMALTITOL E953, MALTITOL LIQUIDE
EXCIPIENT 31	MANNITOL, E421
EXCIPIENT 32	COMPOSES ORGANOMERCURIELS
EXCIPIENT 33	PARAHYDROXYBENZOATES ET LEURS ESTERS
EXCIPIENT 34	PHENYLALANINE
EXCIPIENT 35	POTASSIUM

EXCIPIENT 36	PROPYLENE GLYCOL ET ESTERS
EXCIPIENT 37	HUILE DE SESAME
EXCIPIENT 38	SODIUM
EXCIPIENT 39	ACIDE ASCORBIQUE ET SELS
EXCIPIENT 40	SORBITOL E420
EXCIPIENT 41	HUILE DE SOJA (ET HUILE DE SOJA HYDROGENEE)
EXCIPIENT 42	ALCOOL STEARYLIQUE
EXCIPIENT 43	SACCHAROSE
EXCIPIENT 44	SULFITES Y COMPRIS METABISULFITES
EXCIPIENT 45	AMIDON DE BLE
EXCIPIENT 46	GRAISSE DE LAINE : VOIR LANOLINE
EXCIPIENT 47	XYLITOL

## ANNEXE N°3

### EXEMPLE DE FICHES PROPOSEES POUR UN EXCIPIENT A EFFET NOTOIRE

#### EXCIPIENT 45 : AMIDON DE BLÉ

##### Informations 2003

##### Voie

Orale

##### Seuil

Zéro

##### Information Notice

Peut être administré en cas de maladie coeliaque. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque).

##### Commentaires

L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie coeliaque. (La teneur en gluten dans l'amidon de blé est limitée par le test des protéines totales décrit dans la monographie de la Pharmacopée Européenne)

##### Informations 1999

##### RCP

**Contre-indications** : en cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

##### NOTICE

##### **Dans quel cas ne pas utiliser ce médicament :**

- en cas d'intolérance ou d'allergie au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

##### **Liste des excipients ayant un effet notoire :**

Amidon de blé (gluten)

##### Recommandations 2008

##### RCP

#### 4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque).

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce (Médicament) peut être administré en cas de maladie coeliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie coeliaque.

##### NOTICE

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE

##### Contre-indications

Si vous êtes allergique (hypersensible) au blé, en raison de la présence d'amidon de blé.

##### Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Ce (Médicament) peut être administré en cas de maladie coeliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie coeliaque

## ANNEXE N°4

### TAUX DE PENETRATION DES GENERIQUES PAR DEPARTEMENTS SELON L'OBJECTIF FIXE EN 2009 PAR LES CAISSES D'ASSURANCE MALADIE

Département	Décembre 2007	Décembre 2008	Evolution (en points)	mars-09	Objectif 2009
001 Ain	83,8%	85,5%	1,7 pts	82,3%	85,5%
002 Aisne	87,0%	86,0%	-0,9 pts	83,1%	86,0%
003 Allier	85,4%	83,6%	-1,8 pts	80,9%	83,6%
004 Alpes-de-Haute-Provence	84,3%	83,3%	-1,0 pts	79,5%	83,3%
005 Hautes-Alpes	78,4%	77,8%	-0,5 pts	74,5%	80,0%
006 Alpes-Maritimes	80,9%	80,0%	-0,9 pts	76,3%	80,0%
007 Ardèche	79,3%	86,7%	7,4 pts	83,3%	86,7%
008 Ardennes	75,6%	79,6%	4,1 pts	76,6%	80,0%
009 Ariège	75,8%	86,7%	10,9 pts	83,9%	86,7%
010 Aube	75,1%	86,7%	11,5 pts	83,7%	86,7%
011 Aude	89,4%	88,0%	-1,5 pts	84,5%	88,0%
012 Aveyron	77,5%	89,3%	11,8 pts	85,6%	89,3%
013 Bouches-du-Rhône	81,5%	79,7%	-1,7 pts	75,3%	80,0%
014 Calvados	85,4%	84,5%	-0,9 pts	80,4%	84,5%
015 Cantal	89,0%	86,9%	-2,1 pts	83,0%	86,9%
016 Charente	78,3%	76,0%	-2,3 pts	81,9%	80,0%
017 Charente-Maritime	86,4%	82,4%	-4,0 pts	78,7%	82,4%
018 Cher	77,7%	78,2%	0,5 pts	74,4%	80,0%
019 Corrèze	83,4%	81,4%	-2,0 pts	77,9%	81,4%
02A Corse-du-Sud	80,6%	76,8%	-3,7 pts	74,5%	80,0%
02B Haute-Corse	79,8%	76,3%	-3,5 pts	72,8%	80,0%
021 Côte-d'Or	83,8%	83,5%	-0,4 pts	79,5%	83,5%
022 Côtes-d'Armor	76,6%	79,8%	3,2 pts	81,9%	80,0%
023 Creuse	81,5%	79,4%	-2,1 pts	75,4%	80,0%
024 Dordogne	88,6%	86,3%	-2,4 pts	82,5%	86,3%
025 Doubs	88,4%	85,6%	-2,7 pts	80,9%	85,6%
026 Drôme	86,8%	85,5%	-1,3 pts	82,0%	85,5%
027 Eure	76,8%	77,9%	1,0 pts	76,2%	80,0%
028 Eure-et-Loir	76,1%	83,8%	7,7 pts	81,4%	83,8%
029 Finistère	77,5%	76,7%	-0,8 pts	79,8%	80,0%
030 Gard	89,2%	87,6%	-1,6 pts	83,3%	87,6%
031 Haute-Garonne	86,7%	85,1%	-1,6 pts	81,5%	85,1%
032 Gers	76,5%	85,7%	9,2 pts	86,9%	85,7%
033 Gironde	87,7%	86,3%	-1,3 pts	82,0%	86,3%
034 Hérault	88,6%	86,6%	-2,0 pts	83,0%	86,6%
035 Ille-et-Vilaine	78,7%	85,7%	7,0 pts	81,5%	85,7%
036 Indre	82,5%	82,8%	0,3 pts	78,5%	82,8%
037 Indre-et-Loire	87,3%	85,4%	-1,9 pts	82,2%	85,4%
038 Isère	85,4%	83,5%	-1,9 pts	79,8%	83,5%
039 Jura	77,2%	87,7%	10,4 pts	84,1%	87,7%



040	Landes	79,8%	89,3%	9,5 pts	85,8%	89,3%
041	Loir-et-Cher	76,8%	85,0%	8,1 pts	81,7%	85,0%
042	Loire	89,3%	86,5%	-2,8 pts	82,9%	86,5%
043	Haute-Loire	83,0%	80,2%	-2,8 pts	77,7%	80,2%
044	Loire-Atlantique	81,2%	80,2%	-1,0 pts	76,5%	80,2%
045	Loiret	76,2%	73,7%	-2,5 pts	82,8%	80,0%
046	Lot	86,3%	86,1%	-0,2 pts	82,5%	86,1%
047	Lot-et-Garonne	78,4%	87,1%	8,8 pts	84,1%	87,1%
048	Lozère	77,9%	90,2%	12,3 pts	87,5%	90,2%
049	Maine-et-Loire	80,6%	79,8%	-0,9 pts	75,6%	80,0%
050	Manche	76,8%	86,7%	9,8 pts	84,1%	86,7%
051	Marne	75,8%	79,6%	3,7 pts	79,9%	80,0%
052	Haute-Marne	83,6%	83,8%	0,2 pts	79,9%	83,8%
053	Mayenne	81,8%	81,1%	-0,7 pts	77,1%	81,1%
054	Meurthe-et-Moselle	86,4%	86,8%	0,4 pts	82,7%	86,8%
055	Meuse	75,6%	76,1%	0,5 pts	71,7%	80,0%
056	Morbihan	77,5%	81,1%	3,5 pts	83,2%	81,1%
057	Moselle	87,8%	84,5%	-3,3 pts	80,4%	84,5%
058	Nièvre	85,0%	86,4%	1,4 pts	83,2%	86,4%
059	Nord	85,1%	86,7%	1,6 pts	82,6%	86,7%
060	Oise	75,0%	85,9%	10,8 pts	82,2%	85,9%
061	Orne	77,1%	77,0%	-0,2 pts	73,0%	80,0%
062	Pas-de-Calais	85,9%	85,6%	-0,3 pts	81,4%	85,6%
063	Puy-de-Dôme	88,1%	84,1%	-4,1 pts	81,0%	84,1%
064	Pyrénées-Atlantiques	76,9%	85,7%	8,7 pts	82,0%	85,7%
065	Hautes-Pyrénées	79,4%	78,2%	-1,2 pts	85,8%	80,0%
066	Pyrénées-Orientales	85,0%	83,0%	-2,1 pts	79,4%	83,0%
067	Bas-Rhin	85,1%	81,6%	-3,5 pts	77,3%	81,6%
068	Haut-Rhin	84,1%	80,3%	-3,8 pts	76,1%	80,3%
069	Rhône	82,1%	80,1%	-2,0 pts	76,4%	80,1%
070	Haute-Saône	87,6%	85,6%	-2,0 pts	80,4%	85,6%
071	Saône-et-Loire	84,4%	88,0%	3,5 pts	84,7%	88,0%
072	Sarthe	79,6%	86,1%	6,5 pts	82,8%	86,1%
073	Savoie	86,4%	84,6%	-1,8 pts	81,6%	84,6%
074	Haute-Savoie	85,7%	85,4%	-0,3 pts	81,9%	85,4%
075	Paris	72,4%	72,1%	-0,3 pts	67,6%	80,0%
076	Seine-maritime	86,4%	84,6%	-1,7 pts	81,2%	84,6%
077	Seine-et-Marne	83,2%	81,0%	-2,2 pts	77,6%	81,0%
078	Yvelines	78,7%	77,8%	-0,8 pts	74,6%	80,0%
079	Deux-Sèvres	78,4%	76,8%	-1,6 pts	72,5%	80,0%
080	Somme	86,2%	86,8%	0,5 pts	82,9%	86,8%
081	Tarn	75,8%	88,0%	12,2 pts	84,3%	88,0%
082	Tarn-et-Garonne	76,7%	90,7%	14,0 pts	88,1%	90,7%
083	Var	83,3%	80,4%	-2,9 pts	77,2%	80,4%
084	Vaucluse	85,2%	83,7%	-1,5 pts	79,5%	83,7%
085	Vendée	80,0%	79,6%	-0,4 pts	76,2%	80,0%
086	Vienne	86,0%	86,7%	0,7 pts	83,1%	86,7%
087	Haute-Vienne	79,8%	79,0%	-0,8 pts	75,1%	80,0%

088	Vosges	75,9%	84,6%	8,6 pts	80,5%	84,6%
089	Yonne	75,8%	86,8%	11,0 pts	83,6%	86,8%
090	Territoire-de-Belfort	86,1%	82,4%	-3,6 pts	77,0%	82,4%
091	Essonne	76,6%	75,5%	-1,2 pts	72,7%	80,0%
092	Hauts-de-Seine	78,5%	77,3%	-1,2 pts	75,5%	80,0%
093	Seine-Saint-Denis	74,2%	73,7%	-0,5 pts	71,2%	80,0%
094	Val-de-Marne	76,9%	76,0%	-1,0 pts	73,4%	80,0%
095	Val-d'Oise	75,5%	75,3%	-0,3 pts	71,3%	80,0%
971	Guadeloupe	80,7%	73,8%	-6,9 pts	66,3%	80,0%
972	Martinique	77,7%	73,4%	-4,3 pts	67,0%	80,0%
973	Guyane	77,0%	71,6%	-5,4 pts	63,9%	80,0%
974	Réunion	84,2%	85,5%	1,3 pts	80,4%	85,5%

## ANNEXE N°5

### ENQUÊTE AUPRES DE PHARMACIENS D'OFFICINE DANS LE CADRE D'UNE THESE SUR LA PERCEPTION DU MEDICAMENT GENERIQUE

**1) Vous exercez le métier de pharmacien depuis :**

- Moins de 10 ans
- 10 à 20 ans
- 20 à 30 ans
- Plus de 30 ans

**2) Où est située votre pharmacie :**

- ◆ Précisez votre code postal : .....

**3) Si vous deviez définir la majorité de votre clientèle, vous diriez que c'est :**

- Une clientèle fidèle avec des médecins bien identifiés
- Une clientèle fidèle mais avec des origines de prescriptions très diffuses
- Une clientèle de passage

**4) Vous délivrez en moyenne par jour :**

- Moins de 80 ordonnances
- De 80 à 130 ordonnances
- De 130 à 200 ordonnances
- Plus de 200 ordonnances

**5) Les informations existantes sur les médicaments génériques destinés aux professionnels de santé vous paraissent :**

- Tout à fait satisfaisantes
- Satisfaisantes
- Moyennement satisfaisantes
- Peu satisfaisantes



**6) Quelles sont vos sources lorsque vous avez besoin d'informations sur un médicament générique donné ?**

- Le Vidal
- Le laboratoire commercialisant le générique
- La notice intérieure
- Autre. Précisez .....

**7) Avez-vous eu, en tant que professionnels de santé, des appréhensions vis-à-vis des génériques ou certaines de leurs formes lors des 1ères commercialisations en France à la fin des années 90 ?**

- Oui
- Non
  - ◆ Si oui, pourquoi ?.....
  - .....
  - ◆ Quelle a été l'évolution de votre perception ?.....
  - .....

**8) A travers les expériences personnelles de certains de vos patients avec les génériques, l'image que vous aviez de ce médicament a-t-elle été modifiée au fil des années ?**

- Oui
- Non
  - ◆ Si oui, précisez dans quel sens votre perception a été modifiée (positif/négatif).
  - .....

**9) Pensez-vous que le droit de substitution a apporté un changement dans la relation pharmacien/patient ?**

- Oui
- Non
  - ◆ Si oui, pourquoi ?.....
  - .....

**10) Votre taux de substitution pour l'année 2008 en cours est de :**

- Moins de 30 %
- 30 à 50 %
- 50 à 70 %
- 70 à 90 %
- Plus de 90 %

◆ Quel taux vous avait été recommandée par la CPAM pour cette même année? .....

**11) Quel est, selon vous, le facteur limitant à l'augmentation de votre taux de substitution ?**

- Le refus de certains prescripteurs apposant la mention « non substituable » sur leurs ordonnances
- Le refus de certains patients
- Une hésitation de votre part en tant que pharmacien à substituer du fait du manque d'informations sur un médicament générique donné
- Autre. Précisez .....

**Avez-vous des remarques ou des compléments de réponses à apporter ?**

.....  
.....  
.....

**Merci pour votre contribution à cette étude.**

**ANNEXE N°6**  
**STATISTIQUES QUESTIONNAIRE « PHARMACIEN »**  
**ET REMARQUES**

N.B : - Ceci correspond aux résultats obtenus sous forme de codification avec le logiciel SPSS 15.0

- Cette codification se traduit simplement pour les questions fermées (0 = aucune case cochée ; 1 = case n° 1 cochée ; 12 = case n° 1 et n° 2 cochées ensemble, etc.....) ;
- Pour les codifications plus complexes, (voir astéris) une aide à la compréhension à été rajoutée ;
- Un titre en abrégé a été choisi pour chaque question.

**QUESTION 1/ DATEX**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1	14	14,0	14,0	14,0
2	27	27,0	27,0	41,0
3	43	43,0	43,0	84,0
4	16	16,0	16,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

**QUESTION 2 / CODES**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 09290	1	1,0	1,0	1,0
12000	1	1,0	1,0	2,0
31000	14	14,0	14,0	16,0
31100	3	3,0	3,0	19,0
31120	1	1,0	1,0	20,0
31130	2	2,0	2,0	22,0
31140	2	2,0	2,0	24,0
31150	2	2,0	2,0	26,0
31170	4	4,0	4,0	30,0
31180	1	1,0	1,0	31,0
31200	5	5,0	5,0	36,0
31210	1	1,0	1,0	37,0
31240	3	3,0	3,0	40,0
31270	4	4,0	4,0	44,0
31280	1	1,0	1,0	45,0
31290	2	2,0	2,0	47,0
31300	7	7,0	7,0	54,0
31330	1	1,0	1,0	55,0
31400	8	8,0	8,0	63,0
31440	1	1,0	1,0	64,0

31500	8	8,0	8,0	72,0
31520	3	3,0	3,0	75,0
31530	1	1,0	1,0	76,0
31600	3	3,0	3,0	79,0
31620	1	1,0	1,0	80,0
31700	4	4,0	4,0	84,0
31770	2	2,0	2,0	86,0
31820	1	1,0	1,0	87,0
31830	1	1,0	1,0	88,0
32270	1	1,0	1,0	89,0
32600	2	2,0	2,0	91,0
46000	1	1,0	1,0	92,0
65190	1	1,0	1,0	93,0
65240	1	1,0	1,0	94,0
81400	1	1,0	1,0	95,0
82000	1	1,0	1,0	96,0
82200	1	1,0	1,0	97,0
82330	1	1,0	1,0	98,0
82410	2	2,0	2,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

**QUESTION 3 / CLIENTS**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	62	62,0	62,0	62,0
	2	27	27,0	27,0	89,0
	3	2	2,0	2,0	91,0
	12	1	1,0	1,0	92,0
	13	4	4,0	4,0	96,0
	23	3	3,0	3,0	99,0
	123	1	1,0	1,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

**QUESTION 4 / DELMOY**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	20	20,0	20,0	20,0
	2	39	39,0	39,0	59,0
	3	32	32,0	32,0	91,0
	4	9	9,0	9,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

**QUESTION 5 / INFOS**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	10	10,0	10,0	10,0
	2	53	53,0	53,0	63,0
	3	28	28,0	28,0	91,0
	4	9	9,0	9,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

**QUESTION 6 / SOURCES**

	Freque ncy	Percent	Valid Percent	Cumulativ e Percent
Valid 1	15	15,0	15,0	15,0
2	15	15,0	15,0	30,0
3	9	9,0	9,0	39,0
4	14	14,0	14,0	53,0
12	16	16,0	16,0	69,0
13	3	3,0	3,0	72,0
14	9	9,0	9,0	81,0
23	8	8,0	8,0	89,0
24	4	4,0	4,0	93,0
34	1	1,0	1,0	94,0
123	1	1,0	1,0	95,0
124	3	3,0	3,0	98,0
234	2	2,0	2,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

**QUESTION 6 BIS / AUTRES SOURCES\***

	Freque ncy	Percent	Valid Percent	Cumulativ e Percent
Valid 0	67	67,0	67,0	67,0
40	4	4,0	4,0	71,0
41	3	3,0	3,0	74,0
42	3	3,0	3,0	77,0
43	2	2,0	2,0	79,0
44	9	9,0	9,0	88,0
45	7	7,0	7,0	95,0
46	3	3,0	3,0	98,0
47	1	1,0	1,0	99,0
48	1	1,0	1,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

40 = AUCUNE PRECISION  
 41 = BANQUE CLAUDE BERNARD (BCB = RESIP)  
 42 = DEXTER (COMPLEMENT BCB)  
 43 = CLICKADOC  
 44 = AUTRES LOGICIELS INTEGRES (PHARMATHEQUE ....)  
 45 = INTERNET  
 46 = REPERTOIRE GENERIQUES +/- LISTES DES EEN  
 47 = TABLEAUX DE CORRESPONDANCE P/G  
 48 = PRESSE PROFESSIONNELLE

**QUESTION 7 / CRAINTES**

	Freque ncy	Percent	Valid Percent	Cumulativ e Percent
Valid 2	65	65,0	65,0	65,0
d 10	3	3,0	3,0	68,0
11	2	2,0	2,0	70,0
12	3	3,0	3,0	73,0
13	4	4,0	4,0	77,0
14	4	4,0	4,0	81,0
15	3	3,0	3,0	84,0
16	3	3,0	3,0	87,0
17	2	2,0	2,0	89,0
18	1	1,0	1,0	90,0
19	5	5,0	5,0	95,0
1112	1	1,0	1,0	96,0
1113	1	1,0	1,0	97,0
1114	1	1,0	1,0	98,0
1415	1	1,0	1,0	99,0
111213 15	1	1,0	1,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

Voir graphique n° 8

**QUESTION 7 BIS / EVOLUTION\***

	Freque ncy	Percent	Valid Percent	Cumulativ e Percent
Valid 30	62	62,0	62,0	62,0
d 31	17	17,0	17,0	79,0
32	11	11,0	11,0	90,0
33	10	10,0	10,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

30 = AUCUNE PRECISION  
 31 = PLUTOT POSITIF  
 32 = PLUTOT NEGATIF  
 33 = MITIGE

**QUESTION 8 / MODIFS\***

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	2	63	63,0	63,0	63,0
	10	2	2,0	2,0	65,0
	11	12	12,0	12,0	77,0
	12	18	18,0	18,0	95,0
	13	5	5,0	5,0	100,0
Total		100	100,0	100,0	



10 = OUI SANS PRECISION  
 11 = POSITIF  
 12 = NEGATIF  
 13 = MITIGE  
 2 = NON

**QUESTION 9 / SUBSTIT\***

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	2	27	27,0	27,0	27,0
	10	16	16,0	16,0	43,0
	11	6	6,0	6,0	49,0
	12	39	39,0	39,0	88,0
	13	10	10,0	10,0	98,0
	123	1	1,0	1,0	99,0
	1112	1	1,0	1,0	100,0
Total		100	100,0	100,0	



10 = OUI SANS AUCUNE PRECISION  
 11 = RECONNAISSANCE DU DIPLOME, DES COMPETENCES DU PHARMACIEN, PLUS GRANDE RESPONSABILITE, CREDIBILITE  
 12 = CONFIANCE, COMPLICITE, DIALOGUE, EXPLICATIONS  
 13 = SOURCE DE CONFLIT (SUSPICION DES PATIENTS)

**QUESTION 10 / TAUX\***

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	360	5	5,0	5,0	5,0
	363	4	4,0	4,0	9,0
	364	1	1,0	1,0	10,0
	460	30	30,0	30,0	40,0
	464	46	46,0	46,0	86,0
	560	5	5,0	5,0	91,0
	564	9	9,0	9,0	100,0
Total		100	100,0	100,0	



1 = <30 %  
 2 = 30-50 %  
 3 = 50-70 %  
 4 = 70-90 %  
 5 = >90 %  
 60 = AUCUNE PRECISION SUR TAUX RECOMMANDE  
 61 = < 30 %  
 62 = 30-50 %  
 63 = 50-70 %  
 64 = 70-90 %  
 65 = > 90 %  
 Ex : 464 = TAUX DE SUBSTITUTION COMPRIS ENTRE 70 ET 90 % ET FOURCHETTE IDENTIQUE RECOMMANDEE PAR LA CPAM

**QUESTION 11 / FACLIM**

		Freque ncy	Percent	Valid Percent	Cumulativ e Percent	
Valid	1	13	13,0	13,0	13,0	
	2	26	26,0	26,0	39,0	
	3	2	2,0	2,0	41,0	
	4	4	4,0	4,0	45,0	
	12	40	40,0	40,0	85,0	
	14	3	3,0	3,0	88,0	
	23	1	1,0	1,0	89,0	
	24	3	3,0	3,0	92,0	
	123	3	3,0	3,0	95,0	
	124	5	5,0	5,0	100,0	
	Total		100	100,0	100,0	

**QUESTION 11 BIS / AUTRES FACLIM\***

		Freque ncy	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	
Valid	0	85	85,0	85,0	85,0	
	40	1	1,0	1,0	86,0	
	41	1	1,0	1,0	87,0	
	42	1	1,0	1,0	88,0	
	43	2	2,0	2,0	90,0	
	44	2	2,0	2,0	92,0	
	45	1	1,0	1,0	93,0	
	46	4	4,0	4,0	97,0	
	47	1	1,0	1,0	98,0	
	48	2	2,0	2,0	100,0	
	Total		100	100,0	100,0	



40 = AUCUNE PRECISION  
 41 = AUCUN FACTEUR LIMITANT MAJEUR  
 42 = IDEE MERCANTILE DU GENERIQUE VIS-A-VIS DU PHARMACIEN  
 43 = ALIGNEMENT DES PRINCEPS SUR LE PRIX DU GENERIQUE  
 44 = NE PAS AVOIR TOUT UN REPERTOIRE DE GENERIQUES EN STOCK  
 45 = CONTREFAÇON DES MEDICAMENTS  
 46 = PATIENT AGE POLYMEDICAMENTE OU PATIENT JUGES NON APTE A GERER LE CHANGEMENT  
 47 = CONCURRENCE  
 48 = INFORMATIONS RELAYEES SUR CERTAINS MEDICAMENTS (EX : DEPAKINE, DUROGESIC ...)

## 12 / REMARQUES EMISES PAR LES PHARMACIENS

1. DUR TRAVAIL D'EXPLICATION POUR LE PHARMACIEN DEPUIS DES ANNEES SUR LES GENERIQUES ASSIMILE A UN SOUS-MEDICAMENT
2. EXISTENCE DE POLEMIQUE AUTOUR DE CERTAINS GENERIQUES (DUROGESIC, DEPAKINE, GNERIQUES DE CERTAINES CREMES : EFFETS IIAIRES, DIFFERENCE DE PK, MOINDRE EFFICACITE...)
3. PRINCEPS ET GENERIQUES AU MEME PRIX : COMMENT ARGUMENTER ? (PHARMACIEN DISCREDITE)
4. OU EN EST LA PRESCRIPTION EN DCI OBLIGATOIRE ? POURQUOI PAS UNE OBLIGATION POUR LES MEDECINS ?
5. SUBSTITUER MAIS EN RESTANT PRUDENT SURTOUT POUR LES PATIENTS ALLERGIQUES
6. FAIRE MIEUX CONNAITRE LE GENERIQUE AU CORPS MEDICAL POUR EVITER QU'IL NE SACCAGE LE TRAVAIL DU PHARMACIEN AU COMPTOIR
7. UTILITE DE L'ACTION 1/3 PAYANT CONTRE GENERIQUES
8. IDEAL SI LE GENERIQUE ETAIT LA COPIE CONFORME DU PRINCEPS
9. LE PATIENT NE DEVRAIT PAS AVOIR LE CHOIX TOUT SIMPLEMENT
10. PLUS D'ETUDES CLINIQUES SUR LES MEDICAMENTS GENERIQUES
11. LA SUBSTITUTION NE NOUS A JAMAIS POSE PROBLEME / SEUL UN NOMBRE MINORITAIRE DE PATIENTS IDENTIFIES REFUSENT TOUJOURS LE GENERIQUE
12. GENERIQUE = ENJEU COMMERCIAL
13. CONFUSION DES PATIENTS DU FAIT QUE CERTAINS GENERIQUES NE RESPECTENT PAS LA GALENIQUE DU PRINCEPS (GOUT, SECABILITE,...)
14. MEILLEURE ACCEPTATION AU FIL DU TEMPS PAR TOUS LES PATIENTS
15. GENERIQUE = PERTE DE TEMPS, RISQUE DE CONFUSION => LIMITE MAXIMUM DE REMBOURSEMENT SIMPLIFIERAIT LES CHOSES
16. SUBSTITUTION NON FAISABLE CHEZ DES PERSONNES TRES AGEES
17. SI APPREHENSION QUELCONQUE, PAS DE DELIVRANCE DU GENERIQUE POUR NE PAS MODIFIER LA RELATION DE CONFIANCE INSTAURE AVEC LE PATIENT
18. SYSTEME D'AUTOGENERIQUEURS (GENERIQUES CONCUS SUR LA MEME CHAINE DE FABRICATION QUE SON PRINCEPS DANS LE MEME LABORATOIRE) PLUS SECURISANT



## ANNEXE N°7

### ENQUÊTE AUPRES DE PATIENTS DANS LE CADRE D'UNE THESE SUR LA PERCEPTION DU MEDICAMENT GENERIQUE

Ce questionnaire est anonyme. Merci pour votre participation.

1) Quel est votre sexe ?

- Féminin
- Masculin

2) Quelle est votre tranche d'âge ?

- Moins de 35 ans
- Entre 35 et 50 ans
- Entre 50 et 70 ans
- Plus de 70 ans

3) Vous êtes :

- En activité professionnelle
  - ◆ Précisez : .....
- Sans activité professionnelle
- Chômeur
- Retraité(e)
- Autre
  - ◆ Précisez votre dernière profession : .....
- Etudiant
  - ◆ Précisez le type d'études suivies : .....

4) Où habitez-vous ?

- ◆ Précisez votre code postal : .....

5) **Suivez-vous un traitement médicamenteux de longue durée ?**

(Les contraceptifs sont inclus)

Oui

Non

◆ Précisez le nom des médicaments qui vous sont indispensables (4 maximum) ;  
Sinon, indiquez la ou les pathologie(s) pour lesquelles vous êtes traité(e).

.....

.....

6) **Aujourd'hui, en parlant des médicaments génériques, vous diriez que vous leur faites :**

Tout à fait confiance

Plutôt confiance

Peu confiance

Pas du tout confiance

7) **Pensez-vous que les médicaments génériques peuvent entraîner plus d'effets indésirables que le médicament de référence ?**

Oui

Non

Certainement

Peut-être

Je ne sais pas

8) **Pensez-vous que l'efficacité du médicament générique est modifiée par rapport au médicament de référence ?**

Oui

Non

Certainement

Peut-être

Je ne sais pas

◆ Si oui, effet augmenté ou diminué ? .....

**9) Selon vous, est-il important d'utiliser des médicaments génériques pour aider à réduire les dépenses de la sécurité sociale ?**

- Oui
- Non
- Sans opinion

◆ Si oui, donnez le niveau d'importance que vous y accordez par une note : .../10

**10) Concernant les médicaments génériques d'une façon générale, vous diriez que vous êtes :**

- Très bien informé(e)
- Plutôt bien informé(e)
- Plutôt peu informé(e)
- Très peu informé(e)

**11) Quelles sont vos principales sources d'informations à ce sujet ?**

- Les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, préparateurs .....
- Les brochures explicatives trouvés dans les salles d'attente des cabinets médicaux ou aux comptoirs des pharmacies ( dépliants de l'Assurance Maladie ....)
- Internet

◆ Précisez le ou les site(s) utilisé(s) : .....

Autre. Précisez :  
.....

**12) Sur quelle(s) notion(s) à propos des médicaments génériques vous posez-vous encore des questions ?**

- Composition
- Efficacité
- Prix
- Apparence (couleur, enrobage, taille) et goût

- Conditionnement (emballage, nombre de comprimés par boîte, nom du générique...)
- Risques et effets indésirables éventuels
- Fabrication et contrôles effectués
- Renommée du laboratoire fabricant
- Autre. Précisez.....
- Pas de question particulière

**13) Après une délivrance de médicaments génériques, vous est-il déjà arrivé d'avoir fait des erreurs dans la prise des médicaments? (confusion sur le le nom indiqué sur la boîte du médicament, son apparence,...) ?**

- Oui
- Non

◆ Si oui, merci de préciser de quel type de confusion s'agit-il, (prise du médicament de référence et du générique à la fois, confusion dans la couleur ou l'aspect, sur la dose, etc...) et pour quel médicament si possible.

.....  
 .....  
 .....

**14) Avez-vous déjà demandé à votre médecin de ne pas vous prescrire un médicament générique en précisant la mention «NS Non Substituable» sur l'ordonnance ?**

- Oui
- Non

**15) Acceptez-vous les médicaments génériques lorsque ceux-ci vous sont proposés par votre pharmacien ?**

- Systématiquement que ce soit un traitement occasionnel ou un traitement de longue durée
- Le plus souvent
- Uniquement si c'est un traitement occasionnel
- Uniquement si c'est une prescription de mon médecin traitant
- Rarement
- Jamais

**16) Acceptez-vous un médicament générique uniquement pour ne pas avoir à déboursier une quelconque somme de votre poche ?**

- Oui
- Non
- Sans opinion

**17) Auparavant, vous est-il déjà arrivé(e) de refuser un médicament générique parce que :**

- Votre médecin vous a prescrit le médicament de référence et non le générique
- Vous pensez avoir présenté des effets indésirables avec un médicament générique lors d'une 1<sup>ère</sup> substitution par votre pharmacien
- Vous souffrez d'une pathologie chronique traitée par de nombreux médicaments et craignez les risques de confusion
- De manière générale, vous êtes sceptique quant à l'utilisation de ces médicaments de plus faible coût, et préférez le médicament de référence quitte à payer un supplément
- Je ne refuse jamais un médicament générique

**Avez-vous des remarques ou des compléments de réponses à apporter ?**

.....  
.....  
.....  
.....

**Merci pour votre contribution à cette étude.**

## ANNEXE N°8

### STATISTIQUES QUESTIONNAIRE « PATIENT » ET REMARQUES

- Cf N.B du début de l'annexe n°6.

#### QUESTION 1 / SEXE

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	191	63,7	63,7	63,7
	2	109	36,3	36,3	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

#### QUESTION 2 / AGE

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	71	23,7	23,7	23,7
	2	84	28,0	28,0	51,7
	3	97	32,3	32,3	84,0
	4	48	16,0	16,0	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

#### QUESTION 3 / METIERS

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	12	4,0	4,0	4,0
	11	1	,3	,3	4,3
	21	3	1,0	1,0	5,3
	22	3	1,0	1,0	6,3
	23	2	,7	,7	7,0
	31	8	2,7	2,7	9,7
	33	6	2,0	2,0	11,7
	34	3	1,0	1,0	12,7
	35	3	1,0	1,0	13,7
	37	15	5,0	5,0	18,7
	38	9	3,0	3,0	21,7
	42	6	2,0	2,0	23,7
	43	12	4,0	4,0	27,7
	45	2	,7	,7	28,3
	46	7	2,3	2,3	30,7

47	8	2,7	2,7	33,3
52	10	3,3	3,3	36,7
53	3	1,0	1,0	37,7
54	19	6,3	6,3	44,0
55	7	2,3	2,3	46,3
56	14	4,7	4,7	51,0
62	2	,7	,7	51,7
63	1	,3	,3	52,0
64	1	,3	,3	52,3
67	1	,3	,3	52,7
70	23	7,7	7,7	60,3
71	2	,7	,7	61,0
72	10	3,3	3,3	64,3
74	21	7,0	7,0	71,3
75	6	2,0	2,0	73,3
77	23	7,7	7,7	81,0
78	9	3,0	3,0	84,0
81	6	2,0	2,0	86,0
84	12	4,0	4,0	90,0
85	24	8,0	8,0	98,0
86	6	2,0	2,0	100,0
Total	300	100,0	100,0	

**N.B : Cette classification s'est effectuée selon les codes des métiers utilisés par l'INSEE puis, nous avons regroupé par la suite les codes commençant par le même chiffre.**

#### QUESTION 4 / CODES

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	09000	1	,3	,3	,3
	09100	1	,3	,3	,7
	12000	1	,3	,3	1,0
	12420	1	,3	,3	1,3
	09120	1	,3	,3	1,7
	31000	19	6,3	6,3	8,0
	31100	3	1,0	1,0	9,0
	31120	19	6,3	6,3	15,3
	31130	4	1,3	1,3	16,7
	31140	4	1,3	1,3	18,0
	31150	4	1,3	1,3	19,3
	31170	1	,3	,3	19,7
	31190	1	,3	,3	20,0
	31200	38	12,7	12,7	32,7
	31220	1	,3	,3	33,0
	31240	2	,7	,7	33,7
	31260	1	,3	,3	34,0
	31270	3	1,0	1,0	35,0
	31300	7	2,3	2,3	37,3
	31320	25	8,3	8,3	45,7
	31330	2	,7	,7	46,3

31400	22	7,3	7,3	53,7
31410	1	,3	,3	54,0
31450	5	1,7	1,7	55,7
31460	1	,3	,3	56,0
31470	1	,3	,3	56,3
31500	41	13,7	13,7	70,0
31520	19	6,3	6,3	76,3
31560	3	1,0	1,0	77,3
31570	1	,3	,3	77,7
31600	7	2,3	2,3	80,0
31620	4	1,3	1,3	81,3
31650	14	4,7	4,7	86,0
31660	1	,3	,3	86,3
31670	3	1,0	1,0	87,3
31700	7	2,3	2,3	89,7
31750	2	,7	,7	90,3
31770	15	5,0	5,0	95,3
31800	1	,3	,3	95,7
31830	2	,7	,7	96,3
31850	1	,3	,3	96,7
31860	1	,3	,3	97,0
31870	2	,7	,7	97,7
32130	1	,3	,3	98,0
46000	1	,3	,3	98,3
65190	3	1,0	1,0	99,3
81300	1	,3	,3	99,7
82000	1	,3	,3	100,0
Total	300	100,0	100,0	

**QUESTION 5 / VOIR ANNEXE N°9**

**QUESTION 6 / CONFIANCE**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	1	,3	,3	,3
	1	127	42,3	42,3	42,7
	2	120	40,0	40,0	82,7
	3	35	11,7	11,7	94,3
	4	17	5,7	5,7	100,0
	Total	300	100,0	100,0	



**QUESTION 7 / EI**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	35	11,7	11,7	11,7
	2	169	56,3	56,3	68,0
	3	11	3,7	3,7	71,7
	4	45	15,0	15,0	86,7
	5	40	13,3	13,3	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

**QUESTION 8 / EFFIC\***

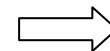
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	1	,3	,3	,3
	1	1	,3	,3	,7
	2	176	58,7	58,7	59,3
	3	15	5,0	5,0	64,3
	4	39	13,0	13,0	77,3
	5	21	7,0	7,0	84,3
	10	20	6,7	6,7	91,0
	11	1	,3	,3	91,3
	12	25	8,3	8,3	99,7
	1112	1	,3	,3	100,0
	Total	300	100,0	100,0	



1 + 10 = OUI SANS AUCUNE PRECISION  
 11 = EFET AUGMENTE  
 12 = EFFET DIMINUE

**QUESTION 9 / SECU\***

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	2	,7	,7	,7
	1	1	,3	,3	1,0
	2	50	16,7	16,7	17,7
	3	47	15,7	15,7	33,3
	10	100	33,3	33,3	66,7
	11	2	,7	,7	67,3
	12	1	,3	,3	67,7
	13	2	,7	,7	68,3
	14	1	,3	,3	68,7
	15	6	2,0	2,0	70,7
	16	15	5,0	5,0	75,7
	17	16	5,3	5,3	81,0
	18	30	10,0	10,0	91,0
	19	8	2,7	2,7	93,7
	110	19	6,3	6,3	100,0
	Total	300	100,0	100,0	



10 + 1 = AUCUNE NOTE ATTRIBUEE  
 11 = 1/10  
 12 = 2/10  
 13 = 3/10  
 14 = 4/10  
 15 = 5/10  
 16 = 6/10  
 17 = 7/10  
 18 = 8/10  
 19 = 9/10  
 110 = 10/10

**QUESTION 10 / INFOS**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 0	3	1,0	1,0	1,0
1	54	18,0	18,0	19,0
2	135	45,0	45,0	64,0
3	85	28,3	28,3	92,3
4	23	7,7	7,7	100,0
Total	300	100,0	100,0	

**QUESTION 11 / SOURCES\***

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 0	14	4,7	4,7	4,7
1	159	53,0	53,0	57,7
2	31	10,3	10,3	68,0
4	22	7,3	7,3	75,3
12	37	12,3	12,3	87,7
14	13	4,3	4,3	92,0
23	1	,3	,3	92,3
24	2	,7	,7	93,0
30	2	,7	,7	93,7
124	5	1,7	1,7	95,3
130	7	2,3	2,3	97,7
131	1	,3	,3	98,0
132	1	,3	,3	98,3
230	1	,3	,3	98,7
304	1	,3	,3	99,0
1230	2	,7	,7	99,7
1304	1	,3	,3	100,0
Total	300	100,0	100,0	



30 = AUCUN SITE PRECISE  
 31 = SITE SCIENTIFIQUE RECONNU  
 32 = SITE QUELCONQUE

**QUESTION 11 BIS / AUTRES SOURCES\***

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 0	256	85,3	85,3	85,3
40	2	,7	,7	86,0
41	31	10,3	10,3	96,3
42	3	1,0	1,0	97,3
43	2	,7	,7	98,0
44	5	1,7	1,7	99,7
4144	1	,3	,3	100,0
Total	300	100,0	100,0	



40 = AUCUNE PRECISION  
 41 = MEDIAS (TV, PRESSE ...)  
 42 = COURS / ETUDES DS SON TRAVAIL  
 43 = EXPERIENCE PERSO  
 44 = BOUCHE A OREILLE/ CONNAISSANCES/ ENTOURAGE

QUESTION 12 / INTERROGATIONS

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 0	4	1,3	1,3	1,3
1	13	4,3	4,3	5,7
2	19	6,3	6,3	12,0
3	11	3,7	3,7	15,7
4	4	1,3	1,3	17,0
5	4	1,3	1,3	18,3
6	13	4,3	4,3	22,7
7	9	3,0	3,0	25,7
8	2	,7	,7	26,3
9	2	,7	,7	27,0
10	91	30,3	30,3	57,3
12	10	3,3	3,3	60,7
13	3	1,0	1,0	61,7
14	1	,3	,3	62,0
16	8	2,7	2,7	64,7
17	4	1,3	1,3	66,0
18	1	,3	,3	66,3
19	1	,3	,3	66,7
23	1	,3	,3	67,0
24	1	,3	,3	67,3
26	4	1,3	1,3	68,7
27	2	,7	,7	69,3
28	1	,3	,3	69,7
34	4	1,3	1,3	71,0
35	4	1,3	1,3	72,3
37	3	1,0	1,0	73,3
45	3	1,0	1,0	74,3
46	1	,3	,3	74,7
47	2	,7	,7	75,3
56	1	,3	,3	75,7
58	1	,3	,3	76,0
67	1	,3	,3	76,3
78	3	1,0	1,0	77,3
79	1	,3	,3	77,7
123	1	,3	,3	78,0
124	1	,3	,3	78,3
126	6	2,0	2,0	80,3
127	2	,7	,7	81,0
137	1	,3	,3	81,3
149	1	,3	,3	81,7
156	1	,3	,3	82,0
157	2	,7	,7	82,7
158	1	,3	,3	83,0
167	6	2,0	2,0	85,0
178	1	,3	,3	85,3
246	3	1,0	1,0	86,3

Pourcentage de patients ne se posant aucune question particulière sur les génériques

267	2	,7	,7	87,0
268	2	,7	,7	87,7
345	1	,3	,3	88,0
348	1	,3	,3	88,3
357	1	,3	,3	88,7
358	1	,3	,3	89,0
367	1	,3	,3	89,3
457	1	,3	,3	89,7
678	3	1,0	1,0	90,7
1236	1	,3	,3	91,0
1245	1	,3	,3	91,3
1256	1	,3	,3	91,7
1267	12	4,0	4,0	95,7
1278	1	,3	,3	96,0
1468	1	,3	,3	96,3
1678	2	,7	,7	97,0
2467	1	,3	,3	97,3
12367	1	,3	,3	97,7
12678	4	1,3	1,3	99,0
123469	1	,3	,3	99,3
123567	1	,3	,3	99,7
124678	1	,3	,3	100,0
Total	300	100,0	100,0	

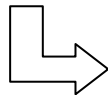
**QUESTION 12 BIS / AUTRES QUESTIONS\***

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	293	97,7	97,7	97,7
	90	1	,3	,3	98,0
	91	1	,3	,3	98,3
	92	1	,3	,3	98,7
	93	4	1,3	1,3	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

90 = AUCUNE PRECISION  
 91 = ECONOMIES REELLE REALISEE AVEC  
 GENERIQUES ?  
 92 = DIFFERENCES EXACTES GENERIQUES/  
 PRINCEPS ?  
 93 = EXCIPIENTS, COLORANTS, ADITIFS ET  
 REACTIONS ENGENDREES ?

**QUESTION 13 / ERREURS**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	6	2,0	2,0	2,0
	1	2	,7	,7	2,7
	2	276	92,0	92,0	94,7
	10	5	1,7	1,7	96,3
	11	3	1,0	1,0	97,3
	12	6	2,0	2,0	99,3
	13	2	,7	,7	100,0
	Total	300	100,0	100,0	



- 1 +10 = OUI SANS AUCUNE PRECISION  
 11 = PRISE REFERENCE ET GENERIQUE A LA FOIS  
 12 = CONFUSION DANS BTES, COULEUR, ASPECT DES CPS  
 13 = CONFUSION PAR RAPPORT A LA DOSE

**QUESTION 14 / NS**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	5	1,7	1,7	1,7
	1	61	20,3	20,3	22,0
	2	234	78,0	78,0	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

**QUESTION 15 / ACCEPT**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	4	1,3	1,3	1,3
	1	149	49,7	49,7	51,0
	2	69	23,0	23,0	74,0
	3	24	8,0	8,0	82,0
	4	20	6,7	6,7	88,7
	5	16	5,3	5,3	94,0
	6	15	5,0	5,0	99,0
	24	1	,3	,3	99,3
	34	2	,7	,7	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

**QUESTION 16 / SUPP**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	2	,7	,7	,7
	1	55	18,3	18,3	19,0
	2	226	75,3	75,3	94,3
	3	17	5,7	5,7	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

**QUESTION 17 / REFUS**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	10	3,3	3,3	3,3
	1	39	13,0	13,0	16,3
	2	19	6,3	6,3	22,7
	3	3	1,0	1,0	23,7
	4	18	6,0	6,0	29,7
	5	192	64,0	64,0	93,7
	12	3	1,0	1,0	94,7
	13	4	1,3	1,3	96,0
	14	9	3,0	3,0	99,0
	23	1	,3	,3	99,3
	24	1	,3	,3	99,7
	124	1	,3	,3	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

## 18 / REMARQUES EMISES PAR LES PATIENTS

1. GENERIQUES = FREIN A LA RECHERCHE DE NOUVELLES MOLECULES
2. ORIGINES RELLES DU TROU DE LA SECU ? => PEU D'INCIDENCE EN COMBLANT PAR LES GENERIQUES !!!
3. CERTAINS FACTEURS INFLUENCENT LE CHOIX D'UN GENERIQUE % A UN AUTRE (TAILLE DES CPS, GOUT ...)
4. DANS LA CONSCIENCE COLLECTIVE (PERSONNES AGEES+++), INFLUENCE DU PRIX SUR L'EFFICACITE DU MEDICAMENT (MOINDRE EFFICACITE, DELAI D'ACTION PLUS LONG...)
5. MAUVAISE COMMUNICATION AUTOUR DES GENERIQUES (MANQUE D'INFOS SUR COMPO, RISQUE D'ALLERGIES, PEUR VIS-A-VIS DES EXCIPIENTS ...): FAUTE AUX MEDECINS OU AUX PHARMACIENS ?
6. ALIGNEMENT PRIX DE CERTAINS GENERIQUES SUR CELUI DES PRINCEPS VOIRE PLUS CHER : POURQUOI ?
7. IMAGE MERCANTILE DU PHARMACIEN VIS A VIS DES MEDICAMENTS GENERIQUES
8. TRES IMPORTANT QUE LE PHARMACIEN REECRIVE LE NOM DU PRINCEPS SUR LES BOITES
9. TEMOIGNAGES D'EXPERIENCES PERSO NEGATIVES (AVEC LE GENERIQUE LUI-MEME, AU TRAVERS D'UN PROFESSIONNEL DE SANTE)
10. TOUJOURS AVIS DU MEDECIN AVANT DE PRENDRE UN MEDICAMENT GENERIQUE
11. EST-CE LES MEMES LABOS QUI FONT GENERIQUES ET PRINCEPS ? PROVENANCE DES MATIERES PREMIERES (INDE ET CONSOR ???)
12. PRESCRIPTION DIRECTE DES MEDICAMENTS EN GENERIQUE, DONC PAS DE CONFUSION ENTRE ORDOS ET BOITES
13. PLUS DE TEST SUR LES MEDICAMENTS GENERIQUES AVANT MISE SUR LE MARCHÉ
14. ACCEPTATION DES GENERIQUES = CONFIANCE EN LA MEDECINE + DEMARCHE CITOYENNE
15. IMPORTANT QUE LE RESEAU DE MEDICAMENTS DONT LES GENERIQUES RESTE LE MONOPOLE DU PHARMACIEN ET NON A LA GRANDE DISTRIBUTION COMME LECLERC
16. QUESTION DU NOMBRE DE CPS PAR BOITES DOIT SE POSER EGALEMENT EN TERMES D'ECONOMIES
17. RENDRE OBLIGATOIRE LES GENERIQUES POUR TOUS
18. EN CAS DE MALADIES GRAVES, PAS DE CONFIANCE VIS-A-VIS DES MEDICAMENTS GENERIQUES
19. ACCEPTATION DES GENERIQUES EN GENERAL SAUF POUR UN MEDICAMENT EN PARTICULIER A CAUSE DE PROBLEMES PRATIQUES (SECABILITE, GOUT TRES DIFFERENT DE CELUI DU PRINCEPS.....)
20. POURQUOI VOULOIR FORCER LES PATIENTS A PRENDRE DES GENERIQUES, TENIR COMPTE DES HABITUDES
21. POUR LES MEDICAMENTS OTC, CERTAINS PHARMACIENS NE PROPOSENT PAS LES GENERIQUES : POURQUOI ?
22. UTILISATION DU GENERIQUE QUE SI AUCUNE ISSUE DE SECOURS
23. PREFERENCE POUR CE QUE LE MEDECIN A PRESCRIT MEME SI ACCEPTATON DES GENERIQUES

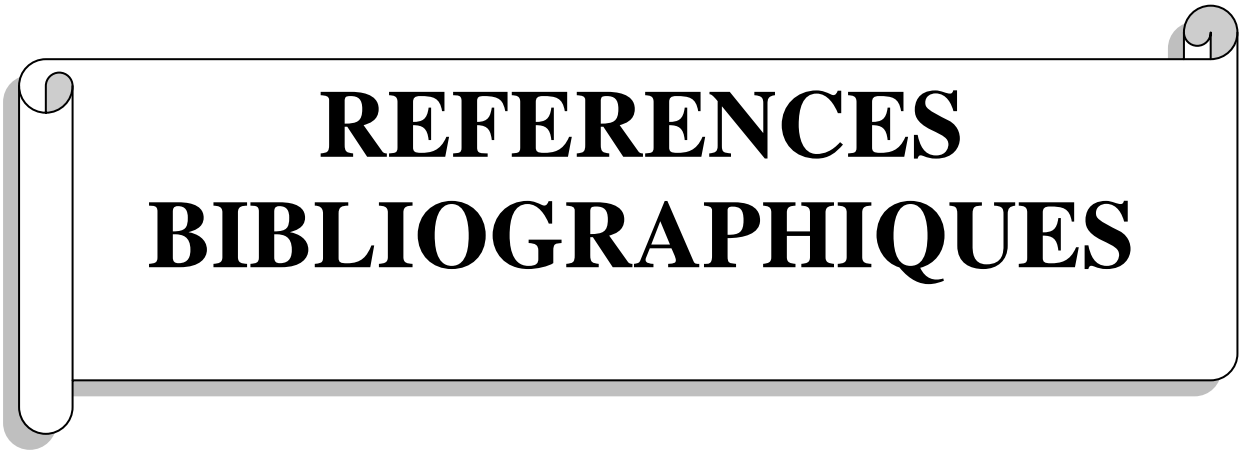
## ANNEXE N°9

### REPARTITION DETAILLEE DES PATIENTS EN FONCTION DE LEURS PATHOLOGIES

Affections métaboliques	Diabète I ou II	n = 11	3,6%
	Dyslipidémies	n = 32	10,7%
	Goutte	n = 1	0,3%
Affections cardiovasculaires	Angor/ Insuffisance cardiaque/ Troubles du rythme	n = 28	9,3%
	Infarctus du myocarde et prévention / Prévention AVC	n = 24	8%
	HTA	n = 68	22,7%
	Phlébite	n = 5	1,6%
	AOMI	n = 1	0,3%
Affections pulmonaires	Asthme / BPCO / Bronchite asthmatiforme	n = 10	3,2%
	Insuffisance respiratoire	n = 1	0,3%
Affections rénales	IRA / IRC	n = 1	0,3%
	Néphropathies	n = 0	0%
	Hypertrophie bénigne de la prostate	n = 3	1%
	Incontinence urinaire	n = 3	1%
Affections du système digestif	RGO / UGD	n = 15	5%
	Hémorroïdes/ rectocolite	n = 3	1%
	Divers (Nausées, vomissements, constipation...)	n = 5	1,6%
Traitements hormonaux	Contraception	n = 28	9%
	Traitement hormonal de la ménopause	n = 5	1,7%
	Divers traitements hormonaux	n = 3	1%
Affections endocrinologiques	Hypothyroïdie	n = 33	11%
	Hyperthyroïdie	n = 1	0,3%
Affections cancéreuses	Tous cancers confondus	n = 3	1%
Affections dermatologiques	Allergies	n = 5	1,7%
	Divers	n = 0	0%
Affections rhumatologiques	Arthrose	n = 3	1%
	Ostéoporose	n = 7	2,3%
	Arthrite / PAR	n = 3	1%
	Divers (fibromyalgie, lomboradiculite....)	n = 5	1,6%
Affections ophtalmologiques	Glaucome	n = 2	0,7%
	Cataracte / DMLA	n = 0	0%
	Divers	n = 1	0,3%
Affections bactériennes, virales, mycosiques, parasitaires	Pneumopathie/ Tuberculose/ Infections urinaires hautes/ Sigmöidite	n = 1	0,3%
	IST	n = 2	0,7%
	Mycoses	n = 0	0%
	Divers	n = 0	0%



Affections neuropsychy	Migraines / vertiges	n = 12	4%
	Epilepsie	n = 5	1,6%
	Parkinson / Alzheimer/ Syndrome des jambes sans repos	n = 1	0,3%
	Sclérose en plaques	n = 0	0%
	Anxiété / Insomnie/ Dépression	n = 21	7%
	Psychose maniaco-dépressive / Schizophrénie	n = 2	0,7%
Divers	Antidouleurs	n = 5	1,6%
	Compléments (Mg, Fe, Ca, Vit.D...)	n = 5	1,6%

A decorative graphic of a scroll with a grey shadow, containing the title text. The scroll has a vertical bar on the left side and a small circular element on the top right corner.

# **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

---

# BIBLIOGRAPHIE

---

<sup>1</sup> BAGHERI H.

Génériques, équivalents thérapeutiques, copies, princeps : similitudes et différences  
Genesis, 2007, n° 126  
P. 9-11

<sup>2</sup> Liste des excipients à effets notoires – Mise à jour de la liste et des libellés selon le  
guideline européen 2003 - Mai 2008  
Disponible sur <http://www.afssaps.fr>

<sup>3</sup> COUPRIE C., LACARELLE B., BLIN O.

Bioéquivalence et équivalence thérapeutique en psychiatrie  
L'Encéphale, 2004, Volume 30, fascicule n°2  
P.167-170

<sup>4</sup> DESMEULES J.

Les médicaments génériques : panacée ou illusion ?  
Pharma-flash, 2003, Volume 30, n°1  
P. 1- 4

<sup>5</sup> Committee for proprietary medicinal products – EMEA

Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence - 2001  
Disponible sur <http://www.emea.europa.eu>

<sup>6</sup> Article R.5143-9 du Code de la Santé Publique

<sup>7</sup> Décision n° 2006-544 DC du 14 décembre 2006 (Loi de financement de la Sécurité sociale  
pour 2007)

<sup>8</sup> Répertoire conventionnel des génériques au 30 juin 2007 (utilisé pour le second semestre  
2007), CNAMTS

<sup>9</sup> VLASTO A.P

Brevets et médicaments en France. Pourquoi l'application du droit des brevets au médicament  
est-elle autant critiquée ?  
Médecine et droit, 2007, n° 2007  
P.25-32

<sup>10</sup> Bilan de 25 ans de politique du médicament générique

Propositions pour une politique plus ambitieuse - Octobre 2008  
Disponible sur <http://www.mutualité.fr>

<sup>11</sup> Glossaire : définition du SMR / ASMR

Disponible sur <http://www.has-sante.fr>

---

<sup>12</sup> Historique des lois de financement de la Sécurité Sociale en France – Mise à jour : Janvier 2009

Disponible sur <http://www.irdes.fr>

<sup>13</sup> Article L. 5125-23 du Code la Santé Publique

Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr>

<sup>14</sup> BIGA J.

La prescription en dénomination commune : une approche de pharmacologie sociale – 136 p  
Thèse d'exercice : Médecine, Toulouse, 2003, n° 2003 TOU3 1569

<sup>15</sup> Loi n° 2002-1487 du 20 décembre 2002 de financement de la Sécurité sociale pour 2003  
JORF du 24 décembre 2002, article 43

<sup>16</sup> Dispositif tiers-payant contre génériques – Mise à jour du 24 Juillet 2009

Disponible sur <http://www.ameli.fr>

<sup>17</sup> ANONYME.

De nombreuses pratiques anticoncurrentielles des firmes pharmaceutiques en Europe  
Extraits de l'enquête sectorielle dans le domaine pharmaceutique- Rapport préliminaire de la  
Commission Européenne – Rev. Prescr. 2009, Tome 29, n° 307  
P.385-388

<sup>18</sup> ANONYME.

Commercialisation des isomères : un miroir aux alouettes – Rev. Prescr. 2008, Tome 28, n°  
295  
P.386- 387

<sup>19</sup> DENJEAN S.

Analyse du refus de médicaments génériques par les patients : résultats d'une enquête auprès  
de pharmaciens et de patients sur le département du Tarn – 149 p  
Thèse d'exercice : Médecine, Toulouse, 2006, n° 2006 TOU3 1099

<sup>20</sup> Le marché des médicaments génériques en 2008

Disponible sur <http://www.leem.org>

<sup>21</sup> Médicament générique : un taux à 82% - Point d'information 28 Avril 2009

Disponible sur <http://www.ameli.fr>

<sup>22</sup> Médicament générique : Point d'information au 5 Juin 2008

Disponible sur <http://www.ameli.fr>

---

<sup>23</sup> Mémento 2009- Les ventes de médicaments en pharmacie en 2008  
Disponible sur <http://www.mutualité.fr>

<sup>24</sup> LAMARQUE V., MERLE L., DEMAREZ J-P.  
Génériques et modalités de substituabilité : propositions de méthodes pour évaluer l'équivalence, la traçabilité et le relevé de pharmacovigilance  
Thérapie, 2008, Volume 63, n° 4  
P.301-309

<sup>25</sup> RANI S.  
Bioéquivalence : issues and perspectives  
Indian Journal of pharmacology 2007, Volume 39, n° 5  
P .218- 225

<sup>26</sup> Médicaments par voie transdermique : quels sont les effets du vieillissement ?  
CRPV de Caen – Bulletin de pharmacovigilance de Basse Normandie n°8 – Décembre 2008  
P.2

<sup>27</sup> ANONYME.  
Les limites pharmaco-thérapeutiques de la prescription en DCI - Octobre 2005  
Disponible sur <http://www.prescrire.org>

<sup>28</sup> BIRABEN A., SEMAH F., De TOFFOL B.  
Les médicaments génériques et les médicaments princeps sont-ils équivalents du point de vue clinique ? Y a-t-il des précautions d'emploi ?  
Epilepsies, 2007, Volume 19, n°1  
P.6-10

<sup>29</sup> Enquête officielle relative aux médicaments génériques des antiépileptiques  
Réunion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 29 Janvier 2008  
Disponible sur <http://www.afssaps.fr>

<sup>30</sup> Substitution des dispositifs transdermiques à base de Fentanyl- Lettre aux professionnels de santé – Décembre 2008  
Disponible sur <http://www.afssaps.fr>

<sup>31</sup> Substitution des médicaments génériques antiépileptiques – Lettre aux professionnels de santé – Juillet 2008  
Disponible sur <http://www.afssaps.fr>

<sup>32</sup> CRAWFORD P., FEELY M., GUBERMAN A., KRAMER G.  
Are there potential problems with generic substitution of epileptic drug?  
A review of issues, 2006, Volume 15, n°3  
P. 165-176

---

<sup>33</sup> Ligue Française contre l'épilepsie. Communiqué de presse du 3 Juillet 2007  
Recommandations de la Ligue Française Contre l'Epilepsie concernant l'usage des médicaments antiépileptiques génériques chez les patients souffrant d'épilepsie.  
Disponible sur <http://www.lfce-epilepsie.fr>

<sup>34</sup> PERRUCA E., ALBANI F., CAPOVILLA G., BERNARDINA B. and al  
Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs  
Epilepsia, 2006, Volume 47, n°5 (suppl)  
P. 16-20

<sup>35</sup> Action de l'AFSSAPS en matière de médicaments génériques – Mai 2009  
Disponible sur <http://www.afssaps.fr>

<sup>36</sup> FELLMANN A.  
Les génériques, 10 ans déjà  
Pharma, l'info pratique des pharmaciens d'officine, Mai 2009, Cahier 2, n°44  
P.3-14

<sup>37</sup> PIDOUX E.  
Responsabilité médecin/pharmacien au regard des génériques : une substitution de responsabilité ?  
Médecine et droit, 2001, n°47  
P.10-14

<sup>38</sup> SARRADON A., BLANC M-A., FAURE M.  
Des usagers sceptiques face aux médicaments génériques : une approche anthropologique  
Revue d'épidémiologie et de santé publique, 2007, n°55  
P.179-185

<sup>39</sup> DAGOIS C.  
Les médicaments génériques : entre identité et ressemblance, des médicaments différents des princeps – 128 p  
Thèse d'exercice : Pharmacie, Bourgogne, 2009, n° 2009 DIJ1 28

<sup>40</sup> Rapport d'information en conclusion des travaux de la mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale sur la prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments- Avril 2008  
Disponible sur <http://www.assemblée-nationale.fr>

<sup>41</sup> Arrêté du 7 Juillet 2009 portant approbation de l'avenant n°4 à l'accord national relatif à la fixation d'objectifs de délivrance de spécialités génériques  
Disponible sur <http://www.texte.droit.org>

---

<sup>42</sup> FONSEQUE-NATHAN D.

Une titulaire de Marseille mise sous contrôle à priori par la CPAM  
Le Moniteur des pharmacies, Septembre 2008, Cahier I, n° 2744  
P.16

<sup>43</sup> GRISON C.

Cinq communes vont devoir manger du générique  
Le Moniteur des pharmacies, 2008, Cahier I, n° 2746  
P.31

<sup>44</sup> RICHARD F.

The Ongoing Regulation of generic Drugs  
NEJM, 2007, Volume 357, n° 20  
P. 1993 - 1996

<sup>45</sup> Etude IMS HEALTH / Fédération Européenne d'Associations et d'Industries  
Pharmaceutiques (EFPIA)  
Who benefit from generics? - 2007

<sup>46</sup> Loi n° 2008-3 du 3 janvier 2008 pour le développement de la concurrence au service des  
consommateurs - JORF le 4 janvier 2008

<sup>47</sup> Arrêté du 3 mars 2008 modifiant l'arrêté du 4 août 1987 relatif aux prix et aux marges des  
médicaments remboursables, des vaccins et des allergènes préparés spécialement pour un  
individu - JORF du 6 mars 2008

<sup>48</sup> COCHOY F.

Une sociologie du packaging - PUF Paris – 2002  
P.2

<sup>49</sup> NOUGEZ E.

Le médicament générique et la relation de soin. Sociologie d'un quiproquo  
Sociologie du travail, 2009, n° 51  
P.46 - 63

<sup>50</sup> La CPAM de la Haute-Garonne se présente - Mise à jour du 7 Juillet 2009  
Disponible sur <http://www.ameli.fr>

<sup>51</sup> Haute-Garonne Santé – Les génériques à la traîne - Publié le 16 Janvier 2007  
Disponible sur <http://www.ladépêche.fr>

<sup>52</sup> Enquête LOUIS HARRIS MEDICAL

Les génériques doivent convaincre - 15-18 Novembre 1999  
Disponible sur <http://www.strategies.fr/etudes>

---

<sup>53</sup> Baromètre santé médecins-pharmaciens 2003 – Synthèse : attitudes des médecins et des pharmaciens face aux médicaments génériques  
Disponible sur <http://www.inpes.sante.fr>

<sup>54</sup> LATOUR I.  
Les bases de données médicamenteuses  
Le Moniteur des pharmacies, 2008, Cahier II, n° 2744  
P.4

<sup>55</sup> TABOULET F., HARAMBURU F., LATRY P.  
Analyse de l'offre de médicaments génériques  
Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique, 2003, n° 51  
P. 415- 425

<sup>56</sup> Un baromètre pour aller plus loin dans l'analyse de l'opinion des Français face aux génériques - Enquête IFOP  
Dossier de presse du 28 Mars 2006

<sup>57</sup> POUZAUD F.  
Les génériques souffrent encore des doutes et des idées fausses  
Le Moniteur des pharmacies, 2008, Cahier I, n° 2745  
P.25

<sup>58</sup> IMBERT C.  
Médicaments génériques : attitudes et comportements des patients en médecine générale  
Enquête auprès de 148 patients – 83 p  
Thèse d'exercice : Médecine, Paris XI, 2009, n° 2009 PAR11 5013

<sup>59</sup> Etude EXPLORA GSK / TNS-SOFRES  
Les nouveaux comportements de santé des Français - 2006



**PERCEPTION DU MEDICAMENT GENERIQUE DIX APRES LE DROIT DE  
SUBSTITUTION : ENQUÊTE AUPRES DE PHARMACIENS D'OFFICINE ET DE  
PATIENTS EN HAUTE-GARONNE**

Les médicaments génériques occupent une place importante dans la politique de maîtrise des dépenses de santé initiée en France depuis 1996, valorisé entre autre par le droit de substitution accordé il y a dix ans aux pharmaciens d'officine. Si ce droit a une visée purement économique au départ, la majorité des pharmaciens s'accordent à dire que ceci a été à l'origine d'un meilleur échange avec le patient même si parfois, cela a été conflictuel, et peut l'être dans certains cas jusqu'à maintenant. Les patients de Haute-Garonne s'estiment pour 80 % d'entre eux, confiant vis-à-vis de ces médicaments, et pour deux tiers, bien informés et désireux de participer à la réduction des dépenses de santé de l'Assurance Maladie. Cependant, on note que des interrogations subsistent toujours autour du médicament générique dans la population générale.

**PERCEPTION OF THE GENERIC MEDICINE TEN YEARS AFTER RIGHT OF  
REPLACEMENT: INVESTIGATION WITH PHARMACISTS AND PATIENTS IN HAUTE-  
GARONNE**

Generic medicines occupy an important place in the politic of control of the spending of health introduced in France since 1996, valued among others by the granted right of replacement ten years ago for the pharmacists of pharmacy. If this right has a purely economic aim at first, the majority of pharmacists agree to say that this was at the origin of a better exchange with the patient even if sometimes, it was conflicting and can be it in certain cases so far. The patients of Haute-Garonne consider themselves for 80 % of them, confiding towards these medicines, and for more than two thirds, informed well and avid to participate in the reduction of the spending of health of the Health insurance. However, we note that questioning always remain around the generic medicine in the general population.

**Discipline administrative : PHARMACIE**

**Mots-clés : médicaments génériques – perception – droit de substitution**

**Service de pharmacologie clinique – Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de  
Pharmaco-épidémiologie et d'informations sur le médicament  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse**

**Directeur de thèse : Haleh BAGHERI**