

## RAPPORT

### PLACE DES GÉNÉRIQUES DANS LA PRESCRIPTION

*Charles Joël Menkès (au nom de la Commission II\*)*

Les médicaments génériques permettent de concurrencer les médicaments qui ont perdu leur exclusivité, leur brevet étant tombé dans le domaine public. N'ayant pas à supporter le poids énorme de la recherche et du développement, leur prix de vente inférieur à celui du médicament princeps, permet, en principe, de diminuer les dépenses de santé et de faciliter l'accès aux soins de populations économiquement défavorisées.

Dès leur apparition, ils ont été à l'origine de nombreuses controverses portant sur leur efficacité et leur tolérance. Leur rôle dans les difficultés économiques que les industriels du médicament doivent affronter actuellement en France, a été évoqué.

#### **Définition**

Le Code de la santé publique dans son article L5121-1 précise que les médicaments génériques qui se substituent à une spécialité de référence ont la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et la même biodisponibilité que cette spécialité.

*L'autorisation de mise sur le marché* est accordée après une **simple étude de bioéquivalence**, sur un groupe restreint, de 12 à 36 volontaires sains, en essai croisé (« cross-over »), comparant la biodisponibilité du principe actif du produit princeps à celle du générique après une prise unique. Les paramètres comparés sont la concentration maximum dans le plasma (C<sub>max</sub>) et l'aire sous la courbe (AUC). La bioéquivalence est démontrée quand l'intervalle de confiance à 90% (IC<sub>90%</sub>) du ratio princeps/générique des valeurs moyennes de ces paramètres est compris dans **un intervalle (80%-125%)**. Cela implique que les concentrations plasmatiques d'un générique bioéquivalant ne devront pas être différentes de plus de 5 à 7% des concentrations obtenues avec le princeps [1].

---

\* Constituée de : **Membres titulaires** : MM. BOUNHOURE, DARNIS, DELAVEAU, FOURNIER, GIROUD, JOLY, LE GALL J.Y., MENKÈS, NETTER, QUENEAU, SASSARD, TILLEMENT (Président), SAFAVIAN.

**Membres correspondants** : MM. BONTOUX, BOUVENOT (Secrétaire), DELATOUR, FAUCON, GONTHIER, GOULLÉ, IMBS, JAILLON, JUILLET, LHERMITTE, MASSON, MONTASTRUC, SCHAISON, TRÈVES, VIGNERON.

**Invités permanents** : MM. BOUDÈNE, FLAHAULT.

**Invité extérieur** : M. J. DOUCET

**Le générique n'est pas la copie conforme de la spécialité princeps. Mais les spécialités génériques sont soumises aux mêmes degrés d'exigences et de qualité que ceux des spécialités de référence.** Une surveillance se poursuit pour les produits autorisés avec un programme d'inspection sur les lieux de développement et de fabrication et un contrôle continu de la qualité du principe actif.

**Les obligations de pharmacovigilance** s'appliquent à tous les médicaments princeps comme aux génériques.

Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, selon la définition européenne, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélange d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont considérés comme un même principe actif. En fait, ces différentes formes pharmaceutiques sont loin d'être équivalentes et leurs propriétés doivent être précisées au regard de la sécurité et de l'efficacité.

**Le générique n'est pas la copie conforme de la spécialité référente dans sa présentation, des comprimés pouvant être remplacés par des gélules, ou dans la nature de l'excipient qui** doit être mentionnée dans la notice destinée aux patients [2]. Le changement d'excipient peut occasionner des réactions allergiques plus ou moins sévères, notamment avec les formes orales des antibiotiques à usage pédiatrique. Les malades âgés en traitement chronique peuvent être désorientés par les changements d'aspect et de dosage de leurs médicaments habituels.

### **Droit de substitution**

Les spécialités génériques sont inscrites au répertoire des groupes génériques qui paraît au Journal Officiel. Le principe actif y est désigné par sa *dénomination commune internationale ou chimique (DCI)* en associant la forme princeps et les différents génériques qui s'y rattachent, et en précisant la voie d'administration. Ce répertoire énumère également tous les excipients à effet reconnu et précise la nature de cet effet.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) peut être accordée à un générique, qui se présente sous une seule forme pharmaceutique ou pour un seul dosage, même si le médicament princeps existe sous des formes et dosages différents.

**L'article L. 5125-23 du code de la santé publique précise que la prescription libellée en dénomination commune internationale est obligatoire pour les génériques.** Le pharmacien a le droit de délivrer par *substitution à la spécialité prescrite* une spécialité générique du même groupe à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité. La substitution ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie, supérieure à la dépense qu'aurait entraîné la délivrance de la spécialité générique la plus chère du groupe (Article L. 162-16 du code de la sécurité sociale). Cette possibilité de substitution a certainement contribué au développement de la vente des médicaments génériques.

### **Un développement modéré mais des économies certaines**

Selon l'INSEE, la France a dépensé en 2009, 35,4 milliards d'euros de médicaments, et en 2007 la part des génériques représentait 10,4% en valeur de cette somme [3].

En 2001, les génériques représentaient 16% des médicaments présentés pour remboursement aux caisses primaires d'Assurance Maladie [4]. Il y a une quinzaine d'années, la France était avec des ventes de génériques inférieures à 2% de l'ensemble du marché des médicaments remboursables, l'avant-dernier pays de l'OCDE en termes de développement des génériques.

Depuis, leur part dans ce marché a progressé, passant de 5,4% en 2000 à 22,6% en 2009 [5]. Les médicaments génériques du répertoire étant en moyenne 26% moins chers en prix public que les princeps, représentent un potentiel d'économies important pour l'assurance maladie.

On a calculé que pour la seule année 2005, 420 millions d'euros auraient été économisés si les professionnels de santé avaient eu recours chaque fois que possible aux génériques [6] . **Depuis février 2006 le prix du générique doit être inférieur de 40% à celui du princeps.**

En 2008, près d'une présentation remboursable sur deux et près d'une boîte de médicaments vendue sur cinq était un générique. Ils représentaient 11% des ventes, à comparer aux 20% observés en Allemagne et 26% au Royaume-Uni [7] .

La croissance du poste « médicaments » des comptes de l'Assurance Maladie n'a jamais été aussi faible, ce qui tient pour une large part aux génériques ainsi qu'aux baisses de prix des produits brevetés à fort volume [8] . Il faut encore citer en dépit de l'intérêt économique des génériques, les réticences des médecins et des malades à leur égard, l'excès des mentions d'interdiction de substitutions (NS) sur les prescriptions et la dérive des prescriptions vers un produit proche, breveté.

Pour assurer *la progression des génériques*, il a été instauré en 2003 le **tarif forfaitaire de responsabilité** (prix déterminant la base du remboursement) qui est calculé à partir du tarif des génériques pour tout un groupe de médicaments. Le surcoût du médicament spécifique est à la charge du patient ou de sa mutuelle. Pour les **pharmaciens**, la compensation est apportée par une augmentation de la marge bénéficiaire sur les génériques. Aux médecins généralistes, l'assurance maladie propose *un contrat d'amélioration des pratiques individuelles (CAPI)* qui consiste en une prime versée en fin d'année à ceux qui se conforment aux différentes recommandations, mais en réalité surtout versée à ceux qui prescrivent uniquement en DCI .

## Les réticences

Malgré les garanties apportées par les instances officielles, un certain nombre de malades et de professionnels de santé ne font pas totalement confiance aux produits génériques. Aux USA, des pharmacologues de l'Université Harvard, à Boston, ont fait une enquête sur la perception des génériques par les médecins. L'étude finale a porté sur 506 médecins, dont 23% avaient une opinion négative quant à l'efficacité et 50% des doutes sur la qualité du produit. Un quart d'entre eux se refusaient à utiliser un médicament générique en première intention pour eux-mêmes ou leur famille [9] .

Contrastant avec cette mauvaise opinion la **FDA** a constaté qu'en 12 ans de pratique et après 2070 mesures, la différence de bioéquivalence entre produit princeps et produit générique ne dépassait pas 10% [10] . De son côté, l'**AFSSAPS** a contrôlé, entre 1999 et 2006, 1658 spécialités dont 349 princeps et 1309 génériques. Le taux de non-conformité était de 6% pour les princeps et 9,6% pour les génériques, différence jugée non significative [11] .

**La Commission nationale de pharmacovigilance** a conclu à l'absence de problèmes de sécurité particuliers, liés à l'utilisation des médicaments génériques, tout en attirant l'attention sur la difficulté de substitution **des médicaments à marge thérapeutique étroite** par des génériques [12] . Il en est ainsi pour les antiépileptiques dont les valproates (Dépakine<sup>R</sup>), l'acide valproïque, la lamotrigine (Lamictal<sup>R</sup>), les anti-coagulants, les hypoglycémiant, la thyroxine ou certains médicaments à visée cardiologique.

*La bioéquivalence entre produit référent et générique ne signifie pas qu'il y a automatiquement une équivalence thérapeutique, en particulier lors de la substitution d'un générique par un autre.*

En pratique clinique, il a été observé pour les antibiotiques, avec certains génériques, une moindre efficacité et un délai d'action plus long. Cette donnée d'observation se trouve confirmée pour les formes injectables, par un certain nombre de travaux expérimentaux récents. Omar VESGA et coll. ont mis en évidence une différence d'efficacité de certains génériques de la vancomycine administrée par voie intraveineuse chez des souris infectées par un staphylocoque, en comparaison avec le princeps, malgré une équivalence pharmaceutique

parfaite [13] . Cette différence d'efficacité est également observée avec le Targid<sup>R</sup> sur des colonies de staphylocoques résistants [14] .

Le Plavix<sup>R</sup> est l'hydrogénosulfate de clopidogrel. Ses génériques sont à base d'autres sels, benzène sulfonate ou chlorhydrate. Ce changement de la nature du sel augmente la fluctuation de biodisponibilité et peut compliquer la substitution [15] . À cela s'ajoute l'avis du « Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) », de l'« European Medicine Agency (EMA) », à la suite de l'inspection d'un fabricant de clopidogrel, la Glochem Industries Ltd, dont l'usine se trouve à Visakhapatnam (Inde). Les défauts de fabrication constatés ont fait proposer le retrait des lots de médicaments contenant le générique incriminé. Les médicaments anti-épileptiques génériques ont été l'objet de nombreuses controverses, impliquant des associations de malade. Une méta-analyse récente est en faveur d'une équivalence d'efficacité avec les spécialités princeps, tout en recommandant une grande prudence en cas de substitution [16]

### **Bonnes pratiques à haut risque**

Les règles de bonnes pratiques dans la fabrication des médicaments génériques sont très coûteuses et certains fabricants n'hésitent pas à les contourner, aussi bien dans des pays émergents comme l'Inde, qu'au Canada, comme l'indique un cas rapporté concernant Apotex, premier laboratoire pharmaceutique du pays [17] .

En 2011, une **journée thématique de l'Académie nationale de Pharmacie intitulée « Matières premières pharmaceutiques, Mondialisation et Santé publique »** a fait le point, de façon remarquable, sur cette question: « D'une fabrication quasi locale des ingrédients entrant dans la composition des médicaments (principes actifs, excipients) ainsi que des médicaments eux-mêmes, avec un petit nombre d'acteurs bien identifiés et connus des autorités de santé, nous sommes passés à une dispersion planétaire et à une dissémination des chaînes de production et de distribution ». La délocalisation massive de la production des principes actifs pharmaceutiques de la France et de l'Europe s'est faite surtout vers l'Asie (Chine et Inde). Ces dernières années, l'arrivée de nouveaux pays au stade de développement, les BRIC (Brésil, Russie, Inde et Chine), le Mexique, la Turquie, a encore amplifié cette mondialisation. Le coût croissant de la recherche pour les produits innovants et la pression sur les coûts de fabrication ont eu pour conséquence des délocalisations d'autant plus nombreuses qu'il s'agissait de génériques. La synthèse des matières actives est passée de 3 à 4 étapes à une vingtaine d'étapes avec externalisation des sites de production et intervention de sous-traitants. La qualité des produits devient plus difficile à assurer et impose aux autorités compétentes des efforts importants en termes d'inspection sur place [18] .

### **En conclusion :**

Les produits génériques permettent de faire des économies non négligeables, même si celles ci sont atténuées par la baisse des prix des médicaments princeps et le développement de formes princeps nouvelles, proches des génériques.

Cette recherche du moindre coût et les critiques des médicaments portées par les media contribuent aux difficultés économiques des firmes pharmaceutiques nationales avec délocalisation des unités de production. Elle explique les pénuries épisodiques de médicaments qui sont acheminés en priorité, vers les pays commercialement les plus rentables.

La production délocalisée avec une multiplication de sous traitants rend les contrôles, sur place, très difficiles. Les vérifications pharmaceutiques sur le produit fini sont, alors, d'autant plus importantes que le marché des faux médicaments se développe considérablement, notamment en Chine. Le bénéfice retiré par les délinquants sur un an était identique à celui du trafic de drogues mais à moindre risque.

## **RECOMMANDATIONS**

1- Promouvoir par une pédagogie appropriée, s'adressant aux patients comme aux médecins et aux pharmaciens, la prescription et la délivrance des médicaments génériques. Pour les génériques, les prescriptions sont obligatoirement rédigées en DCI, et il est souhaitable de disposer pour les médicaments princeps du DCI à côté du nom de spécialité. La demande de non substitution, médicalement justifiée, doit être obligatoirement respectée par le pharmacien. Son maintien est indispensable à une médecine personnalisée tenant compte des situations à risques.

2- Appliquer formellement les dispositions réglementaires de contrôle de qualité. S'il n'est pas possible aux pouvoirs publics français de contrôler la production sur place et, en particulier celle des matières premières, le contrôle régulier des produits finis importés doit être de règle. Ce contrôle doit s'étendre aux produits princeps dont la matière première est importée, dans les mêmes conditions que pour les génériques.

3- Rapprocher le plus possible la présentation du générique de celle du princeps aussi bien pour l'aspect extérieur, que par la mise à disposition des différents dosages utilisés, en évitant les excipients à effet notoire. En outre, il est souhaitable que, dans le cas des traitements chroniques, et des associations thérapeutiques, les patients puissent se procurer toujours la même marque de générique et donc que les pharmaciens disposent de l'ensemble des génériques sur le marché. Enfin, les génériques à marge thérapeutique étroite demandent à être utilisés avec prudence.

4- Appliquer les règles de la pharmacovigilance et de la pharmacoépidémiologie aux médicaments génériques de la même façon qu'aux médicaments référents.

5- Définir les principes actifs indispensables que la France doit avoir à sa disposition et donc les fabriquer sur son propre territoire pour faire face à toute rupture d'approvisionnement en accord avec les **recommandations de l'Académie nationale de Pharmacie** (18).

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] AGENCE FRANCAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ  
*Commission nationale de pharmacovigilance* du 29 janvier 2008 in [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)
- [2] AGENCE FRANCAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ- *Addendum au compte rendu de la Commission nationale de pharmacovigilance* du 15 mai 2006 in [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)
- [3] AGENCE FRANCAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ- *Décision du 11 juillet 2011 portant modification au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R. 5121-5 du Code de la Santé Publique* in [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)
- [4] GENERICAM. Les chiffres-clés des médicaments génériques remboursés par le Régime Général en 2000 et en 2001 in [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)
- [5] AGENCE FRANCAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ  
*Commission nationale de pharmacovigilance* du 12 juillet 2009 in [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)
- [6] POINTS DE REPÈRE-CNAM. N° 2 - La progression des génériques au premier trimestre 2006 ; 2 août 2006 in [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)
- [7] DIRECTION DE LA RECHERCHE, DES ETUDES, DE L'EVALUATION ET DES STATISTIQUES. Ministère de la Santé. Les dépenses de médicaments remboursables en ville en 2008. in [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)
- [8] LE PEN CLAUDE- Communication personnelle
- [9] SHRANK WK, LIBERMAN JM, FISCHER MA et al. Physician perception about generic drugs. *Ann Pharmacother*, 2011; 4: 31-80.
- [10] FDA-Comparing generic and innovator drugs: a review of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother* 2009; 43:, 1583-1597.
- [11] MORISSON J. Génériques. La qualité en question. In [www.pharmaceutique.com](http://www.pharmaceutique.com) janvier 2009
- [12] AGENCE FRANCAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ  
*Commission nationale de pharmacovigilance- Compte rendu de la réunion* du 16 mai 2006 in [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)
- [13] VEGA O, AGUDELO M, SALAZAR BE- Generic Vancomycin products fail in vivo despite being pharmaceutical equivalents of the Innovator. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010; 54: 3271-3279.
- [14] FUJIMURA S, FUSE K, TAKANE H et al.- Antibacterial effect of brand-name teicoplanin (Targocide) and generic products against clinical isolates of methicillin-resistant staphylococcus aureus. *J Infect Chemother*, 2011 ; 17 : 30-33
- [15] Centre Régional de Pharmacovigilance et d'information sur les médicaments Limoges, 2010. in [www.centres-pharmacovigilance.net](http://www.centres-pharmacovigilance.net)

[16] KESSELHEIM AS, STEDMAN MR, BUBRICK EJ et al.-Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs : a systematic review and meta-analysis.*Drugs*,2010 ;70 (5) :605-21

[17] US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION in [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

[18] ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE - Matières premières pharmaceutiques, Mondialisation et Santé publique. Recommandations de l'Académie nationale de Pharmacie et communiqué de presse Juin 2011. in [www.acadpharm.org](http://www.acadpharm.org).

#### NOTE IMPORTANTE :

Depuis la rédaction de ce rapport, la loi du 21 décembre 2011 a introduit certaines modifications pour les médicaments génériques, dont il importe de tenir compte.

L'inscription au répertoire des spécialités génériques se fait désormais, après avis du Directeur général de la nouvelle Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, qui remplace l'AFSSAPS.

Il est maintenant possible pour la spécialité générique, de copier l'apparence et la texture de son princeps, ce qui répond à l'une de nos recommandations.