



*Rapport adopté lors de la session du Conseil national
de l'Ordre des médecins du 4 février 2010*

Docteur Pierre HECQUARD

LE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE

Introduction

Les enjeux politiques et économiques que représentent les génériques sont considérables et l'on comprend que les états et leurs organismes de protection sociale, soucieux de l'évolution de leurs dépenses de santé, se préoccupent de l'accroissement de ce marché et mettent en œuvre des mesures très incitatives tant auprès des professionnels concernés, notamment les médecins, qu'auprès des consommateurs de soins pour le voir se développer.

La France n'est certes pas en reste ; cependant, le rapport à la Commission des comptes de la sécurité sociale 2007, se penchant sur le marché des génériques, notait que si ce dernier connaissait un fort développement, il ne faisait que rattraper son retard par rapport aux pays du Nord de l'Europe (Allemagne, Royaume-Uni) et qu'aux États-Unis.

Le rapport relevait également que "*depuis le 1er janvier 2005, près de 1,3 Md€ d'économies en année pleine ont été accumulées sur les médicaments du répertoire que ce soit par le développement des génériques (365 M€), les baisses de prix des princeps et des génériques (695 M€) ou les applications et baisses de tarif forfaitaire de responsabilité (200 M€)*".

Pour autant les freins au développement de ce marché sont nombreux et de nature variée : économiques, techniques, sociétaux voire psychologiques.

Mais de quoi parle-t-on ? La notion même de générique diffère d'un pays à l'autre.

Si dans tous les pays, est regardé comme générique un médicament qui possède les mêmes propriétés (même substance active) que le produit de référence ("princeps") dont le brevet est tombé dans le domaine public, on relève qu'en Allemagne, par exemple, entrent dans cette catégorie l'ensemble des produits dont le brevet pour le principe actif a expiré ainsi que des produits non brevetables, les substances minérales et la phytothérapie.

Alors qu'en France, seules sont considérées comme génériques les copies des molécules inscrites dans un répertoire établi par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps).

Ainsi, afin de disposer de comparaisons interprétables, l'IMS Health^[1] a-t-elle mis au point une nouvelle segmentation du marché qui repose sur la notion de produits avec ou sans brevet.

Confronté à ces données multiples, dont il se demande si elles ne sont pas parfois exemptes d'intérêts et d'arrière-pensées qui lui échappent, le médecin, au moment où il prescrit un générique en lieu et place d'un princeps s'interroge.

Il convient donc de clarifier les principales données de cette situation.

^[1] Intercontinental Marketing Services Santé (IMS Health) : Société de services et du conseil à l'industrie pharmaceutique et aux acteurs du monde de la santé.

Historique

Les principales mesures prises dans ce domaine ont été les suivantes

- **1996** : L'existence légale des médicaments génériques est consacrée par l'ordonnance du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins.^[2]
- **1998** : définition législative du générique^[3];
- **1999** : droit de substitution accordé aux pharmaciens^{[4] [5]} ;
- **2002** : engagement des médecins à prescrire en dénomination commune internationale (DCI) ou en générique^[6] ;
- **2003^[7]** : mise en place du Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) : calculé à partir du prix moyen des génériques, c'est le tarif de remboursement des médicaments appartenant à ce groupe. L'Allemagne a mis en place un système similaire dès 1989 ;
- **2006** : mise en place du dispositif « Tiers payant contre génériques » : seuls les assurés acceptant les médicaments génériques sont dispensés d'avancer les frais liés à l'achat de leurs médicaments (tiers payant) ;
- **2007** : mise en place par le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) de la convergence des prix au sein d'une classe thérapeutique dès qu'un produit est générique dans la classe considérée.

^[2] Ordonnance no 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins

^[3] Décision du 23 juin 1998 portant inscription au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R. 5143-8 du code de la santé publique Journal Officiel, 07 Juillet 1998

^[4] Article 29 de la loi du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999

^[5] Décision du 11 juin 1999 de l'AFSSAPS portant inscription au répertoire des groupes génériques.

^[6] 5 juin 2002 : en contrepartie d'une revalorisation de leurs honoraires, les médecins généralistes libéraux s'engagent, dans un accord passé avec la CNAMTS, à prescrire en dénomination commune à hauteur de 25 % des lignes d'ordonnances dont 12,5 % dans des groupes génériques.

^[7] 8 septembre 2003

Définitions

Avant d'examiner les caractéristiques du médicament génériques il est nécessaire, pour se "repérer" dans le flou des vocables utilisés, d'en venir aux définitions :

1. Le médicament

Puisqu'il est question de " médicament générique ", encore faut-il s'entendre sur ce que l'on entend par " médicament " .

La définition européenne du médicament est précisée dans la dans la Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001, modifiée par la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004.

La transposition de ce texte en Droit national français a été effectuée par la Loi n°2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament qui a, en son article 3, modifié l'article L. 5111-1 du code de la santé publique.

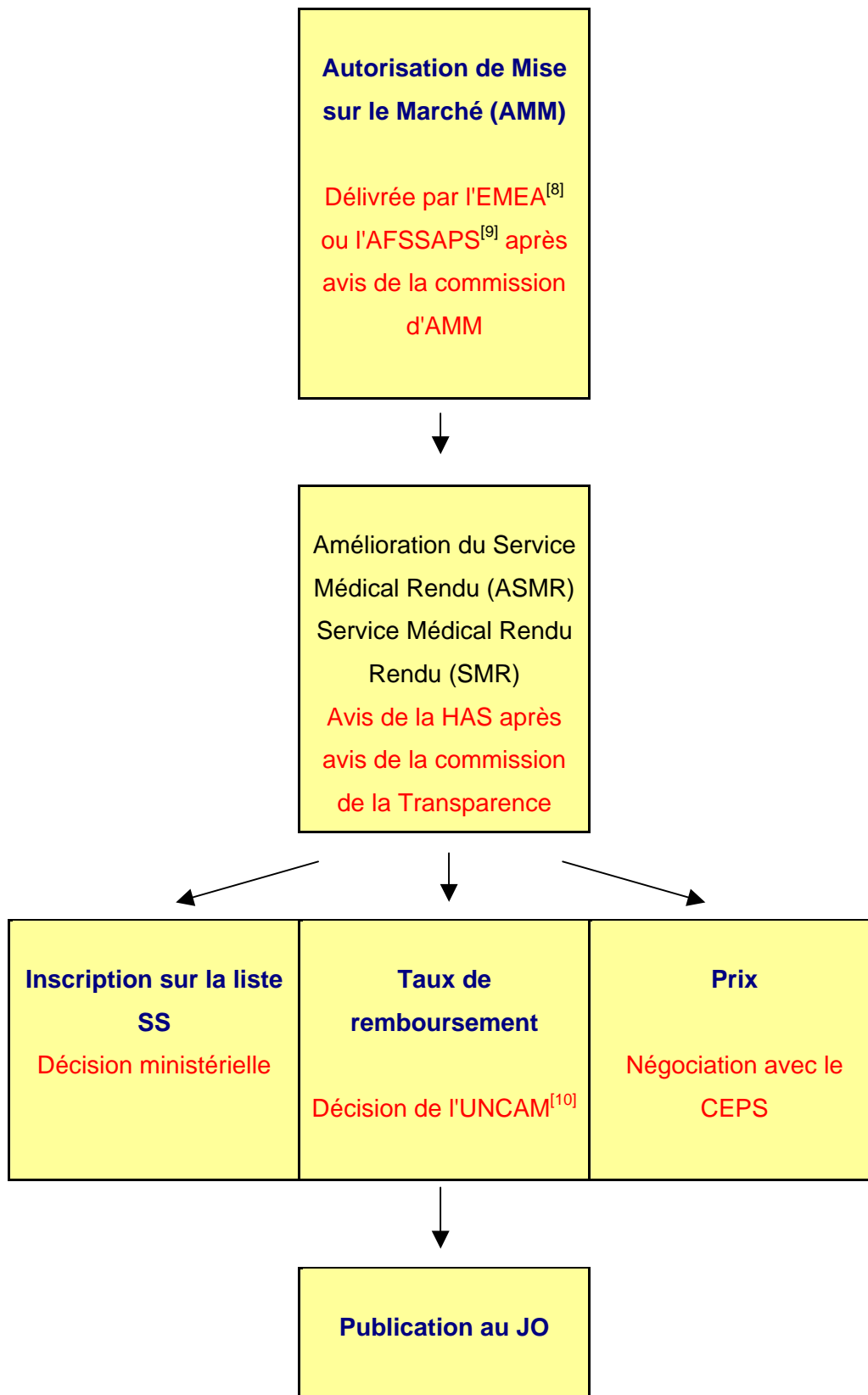
On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament.

Le circuit réglementaire des médicaments remboursables est lourd et complexe :



^[8] Agence européenne des médicaments

^[9] Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

^[10] Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

2. Équivalents thérapeutiques

Ce sont des médicaments voisins entraînant, théoriquement, les mêmes effets thérapeutiques mais n'ayant pas la même composition chimique.

3. Médicaments biosimilaires

Les produits biosimilaires sont généralement des **molécules biologiques complexes estimées similaires, mais pas identiques**, à des biomédicaments déjà autorisés.

Les produits princeps et les produits biosimilaires ne sont jamais identiques.

" Par la **directive 2004/27/EC (art. 10(2)b**, les instances réglementaires européennes ont précisé les conditions qu'un biosimilaire doit remplir pour obtenir son autorisation de mise sur le marché. L'art. 10(4) stipule : "*Lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment des différences liées à la matière première ou des différences entre les procédés de fabrication du médicament de référence biologique, les résultats des essais pré-cliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis*".

En France, l'article L.5121-1-15 du CSP précise qu'il s'agit de "*tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues au a du 5^o du présent article pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire*".

L'AMM est délivrée sur la base d'une équivalence de résultats thérapeutiques et non pas uniquement sur la base de la bioéquivalence comme pour les génériques traditionnels".

4. Médicament générique

Comme le rappelait le Pr Detilleux dans un entretien paru dans le bulletin de l'Ordre de septembre 1999, la définition française du médicament générique rejoint la conception européenne du médicament générique considéré comme "spécialité essentiellement similaire" au sens de la directive 65/65 CEE du 26 janvier 1965, dans sa version résultant de la directive 87/21 CEE du 22 décembre 1986

La définition légale du médicament générique a été introduite dans le Code de la Santé Publique depuis 1996 : article L.5121-1 CSP modifié par Loi n°2008-1330 du 17 décembre 2008 - art. 49 qui résulte elle-même de la transposition de l'article 10.2. de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain :

"Sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, on entend par spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.

Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation.

Pour l'application du présent alinéa, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.

De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité."

Un médicament générique est donc un médicament identique ou bioéquivalent à celui d'une marque (appelé médicament princeps contenant le principe actif de référence), mais produit et vendu sous sa dénomination commune internationale (DCI)^[11]. Pour autant, il peut ne pas être la copie conforme du princeps en termes de forme, couleur ou de taille.

^[11] La DCI d'une substance active pharmacologique est un nom non commercial (c'est-à-dire distinct de tout nom de produit commercial) défini par l'Organisation mondiale de la santé, conçu pour être utilisable sans ambiguïté dans un grand nombre de langues

Son principe actif n'est plus protégé par un brevet. Le détenteur d'un brevet dispose de l'exclusivité commerciale jusqu'à l'expiration du brevet et jusqu'à l'expiration de la durée de protection des données de l'AMM (10 ans en France).

Lorsque les droits de propriété intellectuelle ont expiré, on dit que l'invention "tombe dans le domaine public". Dans ce cas, le médicament original peut être légalement copié.

En pratique, dès lors qu'un médicament est autorisé depuis au moins dix ans dans un État Membre de l'Union européenne et qu'en outre, le brevet est échu, il peut être mis sur le marché comme médicament générique.

Le dossier requis par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé pour l'enregistrement de cette copie est substantiellement facilité par rapport à celui du produit original (notamment dispense d'études pharmaco-toxico-cliniques).

Le médicament générique s'identifie par le nom de DCI accompagné du nom du laboratoire ou par un nom de fantaisie.

Une fois approuvé, le médicament est publié au journal officiel et inscrit au répertoire des spécialités génériques. Les génériques y sont regroupés par principe actif désigné par sa dénomination commune et par voie d'administration.

Pour chaque spécialité, sont indiqués 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.

Ces excipients, en effet, peuvent nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients

5. La Bioéquivalence

L'identité des propriétés pharmacocinétiques s'évalue par le paramètre de bioéquivalence.

La bioéquivalence représente la quantité relative du produit absorbée dans l'organisme par rapport à la quantité administrée.

Elle est démontrée sur la base des courbes de concentrations plasmatiques en fonction du temps, où l'on compare le taux et la vitesse d'absorption du/des principe(s) actif(s) du médicament testé (C_{max} et T_{max}) et du médicament de référence chez un certain nombre de sujets sains ainsi que la surface sous la courbe de concentration (SSC) en fonction du temps.

La bioéquivalence est prouvée si les intervalles de confiance de ces paramètres cinétiques sont inclus dans la fourchette de 80-125%.

L'intervalle toléré de bioéquivalence (-20% / +25%) résulte d'une ligne directrice de l'EMA (European Medicines Agency) basée sur un consensus scientifique. Cet intervalle peut être réduit pour raison de sécurité lorsque le principe actif présente une "marge thérapeutique étroite" ou qu'il est de maniement thérapeutique complexe.

Les médicaments à marge thérapeutique étroite posent des problèmes particuliers : en effet, une légère différence dans la quantité disponible pour l'organisme peut avoir de graves conséquences.

Il faut donc obtenir des garanties strictes quant à leur bioéquivalence, c'est notamment le cas pour un médicament générique comparé à un médicament original.

La fourchette de 80-125% utilisée habituellement pourra ainsi se trouver "comprimée" à 90%-110%.

Aussi le passage, que décide le médecin prescripteur, d'un médicament à marge thérapeutique étroite à un autre médicament contenant le même principe actif, qu'il s'agisse de médicaments originaux ou génériques, nécessite-t-il un suivi plus rapproché durant la période de transition — avec une éventuelle adaptation des doses — et mérite donc d'être particulièrement mûri.

Les médicaments à marge thérapeutique étroite se retrouvent notamment dans les classes thérapeutiques suivantes : Antiarythmiques, Antiépileptiques, Anticoagulants oraux, Digitaliques, Immunosuppresseurs, Sulfamides hypoglycémifiants, Théophylline et dérivés.

Un problème d'actualité : les antiépileptiques.

Devant l'inquiétude manifestée tant par des professionnels que des malades quant à la supposée moindre efficacité d'antiépileptiques génériques, l'AFSSAPS s'est saisie de cette question et a mené une série d'études dont les conclusions ont donné lieu à communiqués en direction des professionnels.

Elle précise ainsi :

" En 2007, des cas de déséquilibre de la maladie épileptique ont conduit l'Afssaps à mener une évaluation des génériques des médicaments antiépileptiques. Les Commissions nationales de Pharmacovigilance et d'AMM ont été sollicitées dans le cadre de cette évaluation. Elles ont conclu que le lien entre les récurrences de crise d'épilepsie et la prise de médicaments génériques n'a pu être établi. Néanmoins, avant la prescription d'un générique de médicament antiépileptique, l'Afssaps recommande aux professionnels de santé, une information approfondie du patient traité et la nécessité de s'assurer que cette prescription ne suscite pas chez lui d'anxiété particulière."

Le contrôle des génériques : comparaison princeps versus génériques

Le contrôle des génériques est assuré par l'AFSSAPS. Elle publie sur son site les résultats de ces contrôles.

C'est ainsi qu'entre 1999 et 2005, ses laboratoires ont procédé au contrôle de 1658 spécialités : 349 princeps et 1309 génériques.

Ces produits ont été contrôlés dans trois contextes :

- des contrôles systématiques programmés des produits inscrits au répertoire.
- des contrôles motivés (par exemple suite à alerte, incidents, accidents ou signalements de pharmacovigilance)
- des tests de dissolution.

A l'issue de ces contrôles l'AFSSAPS notait que les résultats permettaient "de conclure que la qualité des génériques circulant sur le marché national à l'heure actuelle est globalement satisfaisante" et plus loin que " les principales différences constatées entre princeps et génériques sont expliquées par les caractères organoleptiques (aspect ; couleur ; apparence...), et de telles différences ne constituent pas des défauts à risque de santé publique".

Par ailleurs, en matière de pharmacovigilance, toute information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques d'un médicament doit être portée à la connaissance de l'Afssaps.

Le médecin prescripteur de génériques

- **Des réticences**

Compte tenu de tout ce qui précède, il est naturel et légitime que le médecin qui prescrit un générique s'interroge sur le bien fondé de sa prescription. Il se voit confronté à plusieurs situations dont certaines ne sont pas sans poser quelque interrogation éthique.

- ❖ Tout d'abord, et très trivialement, la recherche pratique de l'équivalence du nom du générique avec celui du princeps.

- ❖ Le sentiment diffus d'un manque d'information ou que l'information pourrait être largement améliorée de la part du fabricant.

- ❖ Plus généralement, comme pour n'importe quel produit, il engage sa responsabilité en prescrivant un produit plutôt qu'un autre, en l'occurrence un générique en lieu et place d'un princeps. Or nous avons vu que la bioéquivalence peut poser question pour certains produits, et notamment pour les des médicaments à marge thérapeutique étroite.

- ❖ De plus, sachant que le pharmacien peut délivrer, par substitution à la spécialité prescrite, une spécialité du même groupe générique, à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité pour des raisons particulières tenant au patient, et ce, par une mention expresse portée sur la prescription, le médecin peut induire la mise en application de dispositions réglementaires et conventionnelles dont les conséquences ne sont pas neutres à l'égard de ses patients-assurés sociaux :

En effet, l'art. L 162-16-7 du Code de la Sécurité Sociale modifié par l'art. 56 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2007)^[12], précise que " *la dispense d'avance des frais [...] consentie aux assurés, ainsi qu'aux bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire, lors de la facturation à l'assurance maladie de médicaments appartenant à un groupe générique[...], est subordonnée à l'acceptation par ces derniers de la délivrance d'un médicament générique, sauf dans les groupes génériques soumis au tarif forfaitaire de*

^[12] Loi n°2006-1640 du 21 décembre 2006 – art.56 JORF 22 décembre 2006

responsabilité [...] ou lorsqu'il existe des génériques commercialisés dans le groupe dont le prix est supérieur ou égal à celui du princeps.

Cette disposition ne s'applique pas non plus dans les cas pour lesquels la substitution peut poser des problèmes particuliers au patient [...]. L'accord national [...] peut limiter l'extension du mécanisme de suspension de la dispense d'avance de frais [...] à certaines zones géographiques en fonction des retards constatés sur le développement de la substitution... "

Certains ont d'ailleurs pu voir dans ces dispositions une contradiction importante entre la volonté de favoriser l'accès aux soins proclamée par ailleurs et ce qui pourrait en apparaître comme une relative restriction issue de l'application de ce texte.

❖ Le médecin doit également faire face aux divers problèmes d'acceptabilité de la part des patients, notamment les plus âgés. En effet, comme nous l'avons dit plus haut, le générique peut ne pas être la copie conforme du princeps : variation possible de forme, de couleur ou de taille.

Tout cela peut être source de confusion et de difficulté dans le suivi du traitement.

❖ Enfin, certains ont vu dans le droit de substitution accordé au pharmacien une atteinte à la relation entre le médecin et son malade avec l'irruption d'un tiers, le pharmacien, susceptible désormais d'intervenir, de façon directe, dans la prescription du médecin. La charge symbolique n'est pas neutre et n'a peut-être pas été le moindre frein à la généralisation plus rapide de la prescription de génériques

- **....Qui doivent être raisonnées**

L'arrivée des génériques sur le marché n'a pas été sans poser des problèmes d'acceptabilité tant de la part des patients que des prescripteurs.

L'impression diffuse d'un maniement délicat et incertain de quelques génériques, notamment ceux à marge thérapeutique étroite a induit une réticence que d'aucun ont jugé légitime au regard du risque médicolégal encouru.

De plus, le fait, d'une part, que le bénéfice attendu ne soit pas médical mais exclusivement économique et, d'autre part, qu'un tiers, le pharmacien, puisse interférer dans la prescription du médecin, n'a pas rendu facile l'intégration de ce mode de prescription.

Pour autant, les informations existent, elles sont accessibles et les institutions officielles exercent une vigilance et un contrôle qui permettent d'assurer une sécurité de prescription actuellement équivalente à celle d'un produit princeps.

Le médecin, comme le rappelle l'article 4127-8 du code de Santé Publique, ne peut se désintéresser des conséquences économiques de ses prescriptions.

Pour autant il se doit de rester à l'écoute vigilante de son patient et ne doit en aucun cas se dispenser de revoir sa prescription devant toute anomalie signalée par ce dernier.

Conclusion

L'arrivée des génériques a marqué un tournant dans la pratique prescriptive des médecins et dans le suivi thérapeutique des patients ; doutes et réticences ont ralenti leur montée en charge.

Le médecin cependant, une fois bien informé et, comme toujours, à l'écoute attentive et vigilante de son patient, doit pouvoir tempérer ses réticences au vu des dispositifs d'encadrement et de contrôle de ces produits.

La somme des responsabilités médicales, individuelles, entraîne dans cette affaire une plus large responsabilité, économique celle-là, qu'il ne faut plus occulter.

Le Conseil National de l'Ordre des Médecins estime opportun de rappeler que :

1 - le médecin reste maître de sa prescription et qu'il lui appartient de signaler, lorsqu'il l'estime nécessaire, qu'il ne veut pas que le produit princeps qu'il a prescrit soit substitué par un générique.

2 - la loi prévoit que le dispositif "substitution contre dispense d'avance des frais" peut ne pas s'appliquer dans les cas pour lesquels la substitution peut poser des problèmes particuliers au patient.

3 - dans l'intérêt même des patients, notamment âgés ou particulièrement vulnérables, le respect de l'aspect extérieur d'un princeps par un générique est source de sécurité.