

# LES GÉNÉRIQUES

## Introduction

Ce dossier a pour but de permettre à un médecin qui se voit reprocher une prescription insuffisante de médicaments générique en regard des objectifs de la CPAM de justifier sa prescription à l'aide des trois points essentiels suivants :

- le médicament générique n'est pas identique au princeps,
- le médicament générique n'est pas économique,
- le médicament générique n'est pas aussi sûr que le princeps et le médecin n'est plus maître de sa prescription alors qu'il en est responsable.

12 ans après l'introduction des génériques en France il est nécessaire de préciser un certain nombre de points concernant :

- leur définition,
- le bénéfice qu'ils peuvent apporter au patient,
- leur intérêt au plan économique,
- leur intérêt pour le médecin prescripteur qui doit préserver sa liberté de prescription sans oublier son objectif principal : l'intérêt de son patient.
- des propositions

### 1.3 La loi de réforme de l'assurance maladie du 13 août 2004

Cette loi élargit le médicament générique en instituant un code communautaire relatif aux médicaments, et **élargit la notion de principe actif**.

Elle dispose en effet que *les différents sels, esters, éthers isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont considérés comme un même principe actif*.

→ ( Apparaît alors le « **générique assimilable** » : la forme galénique change, la forme chimique du principe actif change aussi.

**=> Finalement un médicament générique peut ne pas être strictement identique sur le plan moléculaire au médicament de référence.**

Les excipients utilisés peuvent être différents dès lors que la bio disponibilité du médicament n'est pas remise en cause. Ceux à effet notoire peuvent être présents dans les génériques et dans ce cas, mentionnés aux patients et aux prescripteurs.

Dans la réalité, on doit accepter **une marge de variabilité par rapport au princeps** de - 20 à + 25% de produit actif, ce qui représente une variation de moins 1/5 à plus 1/4 de produit actif par rapport au princeps. 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.

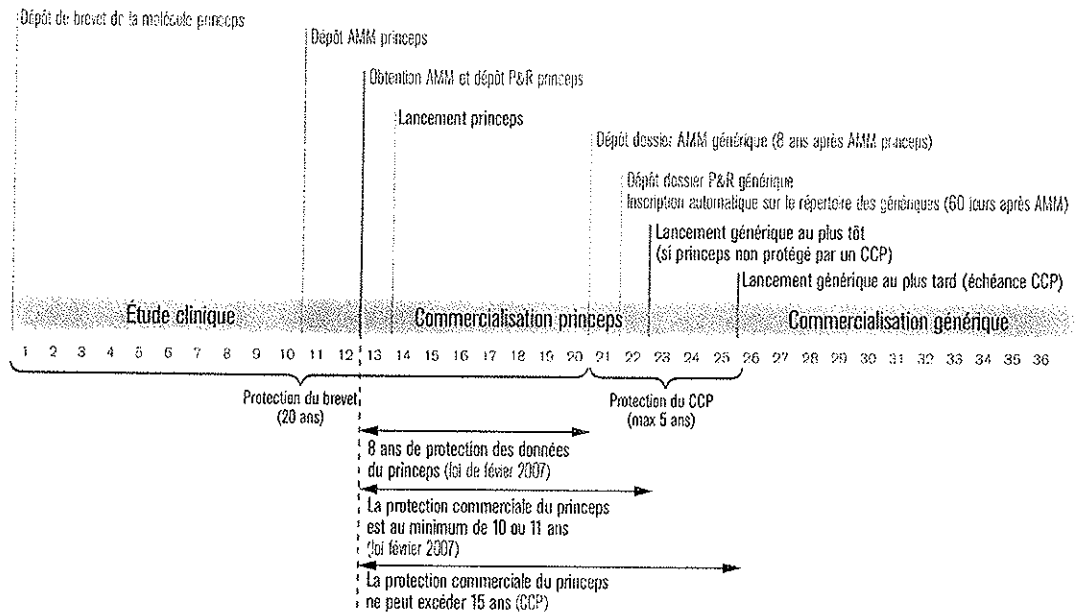
Lors d'une rotation de marque de générique, la variation peut, potentiellement atteindre les - 45 à + 45%.

**Cette dérégulation voulue par le législateur a augmenté la pénétration des médicaments génériques pour atteindre un taux de 82% en 2007.** Conséquence : les effets indésirables et les variations d'efficacité apparaissent de plus en plus fréquemment. Nous verrons plus tard les mesures possibles pour remédier à cette dérive.

Pour permettre le développement des médicaments génériques en France la loi (11 juin 1999) a donné aux pharmaciens un droit de substitution : si le médecin n'a pas porté sur l'ordonnance la mention « NON SUBSTITUABLE » le pharmacien a légalement le droit de délivrer un générique. Si le patient refuse, le pharmacien n'est pas tenu de lui proposer la procédure du tiers payant.

## 1.5. Le cycle administratif de vie des médicaments

Schéma récapitulatif du cycle administratif de vie des médicaments



CCP : certificat complémentaire de protection / P&R : Prix et remboursement / Source : Mutualité Française, observatoire du médicament, 2008

Lorsqu'un laboratoire découvre un médicament, il garde l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet. Une copie du produit original peut alors être développée et commercialisée par un autre laboratoire.

Le brevet est déposé pour 20 ans par un laboratoire le jour de la découverte d'une nouvelle molécule qu'il pense pouvoir commercialiser. La durée réelle est alors très variable selon le nombre d'années d'études préliminaires et les délais administratifs d'obtention de l'AMM

La transposition dans le droit interne du droit communautaire dispense les demandeurs d'une AMM de produire certaines données ou études à condition que la bioéquivalence du générique avec le produit princeps soit démontrée (procédure allégée). Cette procédure ne sera pas utilisée au cours des huit premières années de commercialisation du princeps.

## 2. Le bénéfice pour les patients

de cette enquête on peut conclure qu'il existe une importante sous notification des effets indésirables liés aux médicaments génériques du fait de la méconnaissance par le médecin du médicament réellement délivré au malade.

**L'information sur les génériques est insuffisamment disponible.** Il n'y a pas de répertoire des médicaments génériques accessibles, hormis, sur le site internet de l'AFSSAPS (5).

Conséquences : le médecin ignore la composition des génériques, le médecin ignore l'existence d'un générique ou la sortie d'un nouveau générique. Enfin, il ne sait pas non plus quel générique le pharmacien va délivrer pour son patient.

Des effets indésirables dus au surdosage ou au sous dosage sont possibles lors de la substitution d'un princeps par un générique ou d'un générique par un autre générique. En particulier lorsque la marge thérapeutique du principe actif est étroite. On notera que le principe de bio équivalence est établi entre un générique et son princeps et non entre les différents génériques d'un même princeps (20) (21) (23).

Outre les effets indésirables, deux exemples récents montrent les risques liés à l'utilisation de médicaments génériques aujourd'hui.

Le 16 février 2008, on apprend que deux patients soignés pour épilepsie par un médicament de marque sont décédés peu de temps après avoir remplacé leur médicament habituel par un médicament générique.

La conclusion de l'enquête de l'AFSSAPS est qu'il vaut mieux se soigner avec un médicament princeps pour cette maladie particulière !

Le 25 mars 2010, l'Agence Européenne du Médicament -EMA- recommande par mesure de précaution le rappel de certains lots de médicaments contenant du CLOPIDOGREL. L'inspection à la quelle l'AFSSAPS a participé a montré plusieurs manquements aux bonnes pratiques de fabrication du médicaments sur son site de fabrication du médicament en Inde. L' A.M.M. du médicament concerné est détenue par le laboratoire Acino Pharma GmbH et exploité en France par les laboratoire Ratiopharm et Sandoz.

Dans le cas des statines c'est encore plus flagrant : la SINVASTATINE 40G est 30% plus cher que les princeps

#### **4. L'intérêt pour le médecin prescripteur**

Son premier objectif est de préserver l'intérêt du patient et de garder sa liberté de prescription (12).

Il est d'autre part responsable de l'ordonnance qu'il délivre à son patient.

Les études de bio disponibilité des médicaments dits génériques sont effectués dans des conditions inquiétantes pour un médecin .

Dans la pratique, contrairement à ce qu'affirme l'AFSSAPS (7) le médecin qui ignore ce qui sera réellement délivré par le pharmacien, ne peut pas savoir quand il prescrit un générique si celui-ci contiendra ou non un excipient à effet notoire. Il est cependant responsable de la prescription.

#### **5. Les propositions**

Favoriser les vraies copies et les génériques similaires et abandonner les médicaments assimilables.

Ramener la marge de variabilité à -10 / + 13. Cette mesure est mise en place par certains pays européens pour certains médicaments antiépileptiques ce qui prouve sa faisabilité.

Réduire le nombre de génériques par molécules permettrait lors de leur rotation de ne pas dépasser 23% de variation maximale.

Ne pas valider les génériques avec des excipients à effets notoires quand il en existe d'autres, de la même molécule, dépourvus de ces substances.

Contact presse : Docteur Serge LARCHER 06 08 31 83 05

14. « Des mesures pour réveiller la pharmacie française ». Journal LES ECHOS, du 27/10/2009.
15. Pr. Philippe Orcel, Profession rhumatologue, octobre 2008
16. Pr Heller, Le Médecin Spécialiste, n° 6 , octobre 2007.
17. Agence BELGA « lancement d'une nouvelle campagne d'informations sur les génériques ». 5 janvier 2006.
18. Circulaire de la CPAM du 8/10/2010 intitulée « Trucs et astuces pour mieux substituer »

### **Références en langue anglaise**

19. JAMA, December 3, 2008 – vol 300 n° 21
20. SHRANK & al « The implications of Choice. Prescribing Generic or Preferred Pharmaceutical Improves Medication Adherence for Chronic Conditions » Arch Intern Med 2006 ; 166 : 332-337.
21. VAN WIJK & al. « Generic Substitution of Antihypertensive Drugs : Does It Affect Adherence ? ». Ann Pharmacother 2006 ; 40 : 15-20.
22. MONNET D L & al. « The More Antibacterial Trade Names, The More Consumption of Antibacterials : A European Study ». Clin Infect Dis 2005 ; 41 : 114-7.
23. HELLSTRÖM J. & RUDHOLM N. « Side effects of generic competition ? » Eur J Health Econom 2004. 5 : 203-208.
24. SCHIODT F V & al. « Acetaminophen toxicity in an urban country hospital ». N Engl J Med 1997 ; 337 : 1112-7.
25. BRENNAN T A & LEE T H. « Allergic to Generics ». Ann Intern Med 2004 ; 141 : 126-130 ;
26. WILDER BJ & al. « Effect of food on absorption of Dilantin Kapseals and Mylan extended penytoin sodium capsules ». Neurology 2001 ; 57 : 582 – 9.
27. MAKUS K.G. « Generic Substitution of Antiepileptic Drugs : Preliminary Observational Reports of Lamotrigine Switching in Canada ». Epilepsia 2005 ; 46 : 279.
28. WILNER AN. « Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs : results of a Survey ». Epilepsy behav 2004 ; 5 : 995 – 998.

43. HERMENTIN P & al. « Comparative analysis of the activity and content of different Streptokinase préparations ». Eur Heart J 2005 ; 26 : 933-940.
44. THAMASSIAN R., VAN DER ZEE PH. « De patient had toch gelijk ». Pharm Weekbl. 2005 ; 26 :27 : 877 ;
45. THOMAS K & al. « Three generations of Cyclosporine A formulations : an in vitro comparison ». Drug Development and Industrial Pharmacy 2005 ; 31 : 357-366.
46. TROTTER L & al. « Are all aciclovir cream formulations bioequivalent ? ». International journal of Pharmaceutics 2005 ; 304 : 63-71.
47. WEIR R E & al. « Variability in the content of indian generic Ciprofloxacin eye drops ». Br J Ophthalmol 2005 ; 89 : 1094-1096.

**Deux médecins français ont constitué un dossier important sur les génériques :**

- le Docteur Eric Gibert, rhumatologue, dans le journal La Croix du 21 novembre 2008, et sur son blog,
- le Docteur Julien Blain, Dossier personnel envoyé à la CPAM du Val d'Oise en avril 2010.