Université de Lille
Année Universitaire 2020 / 2021

Faculté de Pharmacie de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 08 septembre 2021
Par Mme DESRUENNE Elise

LES GENERIQUES ET LES CONTRAINTES RENCONTREES LORS DE LEUR DEVELOPPEMENT ET COMMERCIALISATION

Membres du jury :

Président et Directeur, conseiller de thèse : Mr SERGHERAERT Eric,
Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Mme SIMON Marie,
Docteur en Pharmacie, Spécialiste Affaires Réglementaires, Bayer HealthCare SAS à Loos

Membre extérieur : Mr BRANDICOURT Yves,
Docteur en Pharmacie, Titulaire de la Pharmacie Brandicourt à Ecourt-Saint-Quentin

Faculté de Pharmacie
de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
☎ 03.20.96.40.40 - 🖷 : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie

M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques

Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie

M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique

Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Université de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse :

Monsieur Sergheraert,
Je vous remercie d'avoir accepté de diriger et présider cette thèse, de m'avoir aidée et aiguillée dans mes recherches. Merci pour tous vos conseils et votre disponibilité. Un grand merci également pour cette année de master à vos côtés, riche en convivialité malgré la situation sanitaire exceptionnelle.

Marie,
Je tiens à te remercier d'avoir accepté de faire partie de mon jury, ainsi que pour la relecture attentive de cette thèse. Un grand merci pour le partage de connaissances durant mon stage de fin d'étude, ce fut un honneur de travailler à tes côtés.

Monsieur Brandicourt,
Je tenais tout d'abord à vous remercier de faire partie de ce jury ; mais également de m'avoir formée, de m'avoir accordée votre confiance dès le début de ma formation, merci pour tous les bons moments passés en votre compagnie. Ce fut un plaisir de travailler au sein de votre équipe pendant toutes ces années.

A Emmanuel Mornay, Armelle Rolland-Kermorvan, mes maitres de stage et leurs équipes,

Merci de m'avoir accueillie au sein de votre service durant mes stages de 5ème et 6ème année. Ce fut un honneur de rejoindre votre équipe, de participer à vos activités réglementaires quotidiennes ainsi que de mettre en application les connaissances théoriques apprises durant mon cursus universitaire.
Merci également à Guillemette Barre qui m'a prise sous son aile pour mener à bien les différentes missions qui m'étaient confiées.

A mes parents, mes sœurs et Romain,

Merci d'avoir toujours été de mon côté, de m'avoir soutenue et encouragée dans les moments les plus durs. Un grand merci à ma mère qui a toujours été là pour moi et qui n'a cessé de m'épauler durant ces longues années d'étude et de croire en ma réussite.
Merci à mes sœurs pour ces moments de rire, de joie et de complicité.
Romain, je te remercie pour ta présence, ta patience et ton amour pendant toutes ces années.

A mes grands-parents, mes grandes tantes,

Merci pour tout l'apprentissage et l'éducation que vous nous avez accordé, à mes sœurs et moi, depuis notre plus jeune âge ; également un énorme merci pour tout l'amour que vous nous avez donné. Une pensée particulière à ma grand-mère, mon grand-père ainsi que Solange qui ne sont plus parmi nous mais qui doivent être surement très fiers de moi.

A l'ensemble de ma famille,

Merci pour tous ces moments partagés, remplis de bonheur et de bonne humeur. A tous ces repas de famille chaleureux.

A tous mes amis,

Merci d'être encore à mes côtés aujourd'hui, merci pour toutes ces soirées et fous-rires, ces moments de détente et de plaisir qui ont rythmé notre jeunesse.

Merci à Charlotte, mon amie de longue date et colocataire pendant ces six années d'études.

Un remerciement particulier à Laura, Clara et Claire qui m'ont soutenue depuis le début des années de pharmacie, merci pour tous ces bons moments en votre compagnie.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 11

LISTE DES ABREVIATIONS 15

INTRODUCTION 17

PARTIE I : LES MEDICAMENTS GENERIQUES 19

I. Introduction aux médicaments génériques 19

A. Définitions 19

B. Types de médicaments génériques 20

C. Évolutions législatives des médicaments génériques 21

D. Utilité du répertoire des médicaments génériques 25

II. Arrivée des médicaments génériques sur le marché 27

A. Comparaison des cycles de vie du médicament princeps et du médicament générique 28

1. Cycle de vie du médicament princeps 28

a. Phase de Recherche et Développement 28

b. Dépôt de demande de brevet 29

c. Demande d'Autorisation de Mise sur le Marché 30

d. Possibilité pour un laboratoire de demander un Certificat Complémentaire de Protection 31

e. Fin du brevet et arrivée des génériques 32

f. Différentes protections des données du médicament princeps 33

2. Cycle de vie du médicament générique 34

a. La naissance des médicaments génériques 34

b. La fixation du Prix et Remboursement (P&R) du générique 36

B. Études à mener pour l'octroi de l'AMM d'un médicament générique 38

1. Preuve de qualité 38

2. Preuve d'efficacité et de sécurité 39

a. Protocole des études de bioéquivalence 41

b. Conclure quant à la bioéquivalence 42

C. Marché des génériques et chiffres clés 44

PARTIE II : CONTRAINTES ET FREINS RENCONTRES DU DEVELOPPEMENT A LA COMMERCIALISATION 47

I. Freins de la part des laboratoires princeps 47

A. Le pouvoir du brevet et l'exclusivité des données 47

B. Grappe de brevets et actions en justice 49

C. Le développement de « me too » 50

D. Autres stratégies des firmes princeps 52

1. Alignement des prix 53

2. Effet de marque 54

3. Passage vers les médicaments en automédication 55

4. Dénigrement envers les génériques et stratégie d'auto génériqueur 56

a. Affaire Plavix – Sanofi 57

b. Affaire Durogésic – Janssen 57

c. La stratégie de générique son propre médicament de référence 58

5. Influence de la promotion et de la visite médicale 60

E. Primo prescription hospitalière en faveur des médicaments d'origine 62

II. Les raisons de la réticence du grand public vis-à-vis du médicament générique 63

A. Sont-ils aussi efficaces ? 64

B. Un défaut de qualité en relation avec un faible prix 67

C. Un plus grand nombre d'effets indésirables lors d'un changement d'excipient 68

1. L'exemple de l'affaire du Levothyrox ® 68

2. Les génériques entrainent-ils plus d'effets indésirables ? 69
D. Une délocalisation des usines de fabrication : le choix de l'économie au détriment de la santé ? 70
E. Prix faible et remise en question de la sécurité des patients 72
F. Remise en cause des essais de bioéquivalence : non-implication des malades 72
G. Le manque d'information sur les médicaments génériques freine leur acceptabilité 73
H. Effet nocebo 75
III. Comment rassurer les patients encore méfiants vis-à-vis des génériques ? 76
A. Divers moyens et supports pour s'informer 77
1. Rôle de la publicité 77
2. Intervention des professionnels de santé 78
a. Les médecins, rôle central pour véhiculer une information claire auprès des patients 79
b. L'information auprès des pharmaciens d'officine 80
c. Dialoguer avec les patients 80
B. Rappel des contrôles des médicaments génériques lors de leur fabrication et commercialisation 82
1. Contrôles réalisés par l'ANSM 82
a. Contrôle du produit fini 83
b. Contrôles des substances actives 83
2. L'activité d'inspection pour le suivi des médicaments génériques 83
a. Inspection des activités de fabrication et respect des BPF 84
b. Inspection des essais de bioéquivalence 85
c. Activités de pharmacovigilance et inspection 86
C. Obligations des exploitants de médicaments génériques 87
1. Système de pharmacovigilance 87
2. PSUR et PGR 88
CONCLUSION 90

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé, remplacée en 2012 par l'ANSM

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ASMR : Amélioration de Service Médical Rendu

AUC : Area Under the Curve (en français, aire sous la courbe)

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé

CIF : Contre-Indication Formelle

Cmax : Concentration maximale

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

CSP : Code de la Santé Publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

EFG : Forme Galénique de générique non adaptée à l'Enfant

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)

GEMME : association GEnérique Même MEdicament

HAS : Haute Autorité de Santé

LEEM : Les Entreprises du Médicament

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

MTE : Marge Thérapeutique Étroite

OTC : Over The Counter (médicament en vente libre)

PFHT : Prix Fabriquant Hors Taxe

PGR : Plan de Gestion des Risques

PPHT : Prix Public Hors Taxe

PPTTC : Prix Public Toutes Taxes Comprises

PSUR : Periodic Safety Update Report (Rapport Périodique Actualisé relatif à la Sécurité)

SMR : Service Médical Rendu

TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité

Tmax : Temps maximal

UE : Union Européenne

UNCAM : Union National des Caisses d'Assurance Maladie

INTRODUCTION

Les médicaments génériques sont entrés dans la vie quotidienne de nombreux français ; 80% d'entre eux les utilisent, cependant seulement 70% de la population générale lui fait confiance.

En effet, copie de médicaments princeps, le médicament générique suscite de nombreuses interrogations. Depuis leur essor à la fin des années 1990s, ils ont permis une réduction importante des dépenses de santé, tout en apportant une qualité de traitement identique au médicament princeps (mêmes bénéfices thérapeutiques et profils de sécurité) à un coût radicalement inférieur à ce dernier. En effet, en moyenne 30 % moins chers que les médicaments de référence, les médicaments génériques permettent d'économiser plus de 1,6 milliards d'euros par an, soit un total de 25 milliards d'euros depuis 15 ans. (1) Ces économies permettent de prendre en charge de nouveaux traitements souvent onéreux, mais également en offrant une juste rémunération aux traitements les plus innovants.

Il leur a fallu un certain temps avant de trouver leur place dans les thérapeutiques proposées aux patients. C'est tout d'abord avec l'introduction d'une définition légale du générique en 1996 dans le Code de la Santé Publique (CSP) puis deux ans plus tard avec la publication du répertoire des génériques que ces médicaments ont pu connaitre un essor considérable. Cependant, l'Hexagone affiche encore malheureusement un taux de pénétration des génériques très inférieur aux pays voisins en raison notamment de la définition plutôt restrictive du répertoire des génériques ; par exemple en Allemagne ou au Royaume-Uni, ils représentent 3 médicaments prescrits sur 4 contre 1 sur 3 en France. (2) De plus, les mesures favorisant la substitution montrent un essoufflement depuis ces dernières années.

A ces difficultés, s'ajoutent des obstacles tout au long de leur développement jusqu'à leur commercialisation, où certains laboratoires de princeps multiplient les stratégies

(1) Enjeux autour du médicament générique [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/presciption-prise-charge/medicaments-generiques/enjeux-medicament-generique

(2) Plan national de promotions des médicaments génériques - 24mars2015.pdf [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_medicaments_generiques_24mars2015.pdf

pour contrer leur arrivée notamment avec la multiplication des brevets secondaires, le dénigrement du générique ou la diffusion d'une mauvaise image auprès des patients. En effet, malgré de nombreuses campagnes de promotions demandées par le ministère de la santé et l'assurance maladie, les médicaments génériques souffrent de la méfiance des patients mais également parfois des professionnels de santé. Ces controverses peuvent être imputables à la mauvaise transmission de l'information par les professionnels de santé auprès des patients ou aux médias qui influencent énormément le regard des patients. Ainsi, les personnes « anti-génériques » y voient juste un moyen de faire des économies au détriment de leur santé, remettant en cause leur efficacité, sécurité et qualité, mais également l'équivalence entre le générique et son princeps. Sans parler de l'attachement des patients au médicament princeps, qui ne facilite pas l'adhésion aux médicaments génériques.

A contrario, certaines personnes (les pro-génériques) sont en faveur de ces médicaments, voyant un moyen de faire des économies à la sécurité sociale ; argent qui pourrait être réinvesti dans la recherche de nouveaux traitements pour les maladies rares par exemple. Ces personnes considèrent ainsi que l'efficacité, la sécurité et la qualité restent semblables à celles obtenues par le médicament princeps.
Le pharmacien d'officine tient donc une place centrale dans l'éducation des patients lors de la substitution d'un médicament princeps par un générique afin de leur délivrer une information juste, claire et compréhensible.

De ce fait, des stratégies ont été mises en place pour assurer un plus haut niveau possible de substitution du médicament princeps par le générique où toutes les parties prenantes contribuent à cette volonté. C'est le cas par exemple avec la sensibilisation des professionnels de santé afin d'accroitre la prescription des médicaments génériques et donc d'améliorer leur diffusion auprès du grand public.

Nous aborderons dans une première partie des rappels généraux sur les médicaments génériques en balayant l'évolution des mesures favorisant leur développement et pénétration au sein du système de santé français, puis dans une seconde partie les contraintes rencontrées de leur développement à leur commercialisation tant par les laboratoires princeps concurrents que par le manque de confiance des patients remettant régulièrement en cause leur efficacité et leur qualité ; tout en abordant les différents moyens pour les rassurer.

PARTIE I : LES MEDICAMENTS GENERIQUES

I. Introduction aux médicaments génériques

Après avoir rappelé la définition d'un médicament générique (A) et décrit les différents types de médicaments génériques existants actuellement (B), nous aborderons leur évolution en évoquant les différentes mesures nationales mises en place pour faciliter leur essor (C), pour finir avec l'intérêt du répertoire des médicaments génériques mis à disposition des professionnels de santé afin de faciliter la prescription par le médecin et la substitution par le pharmacien (D).

A. Définitions

Selon l'Article L5121-1 du Code de la Santé Publique (CSP), *« 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. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché. » (3)

(3) Code de la santé publique - Article L5121-1 - Légifrance Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/

Ainsi, un médicament générique est conçu à partir d'un médicament ayant déjà obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), appelé médicament princeps (tirant son nom du latin signifiant « le premier ») ou encore médicament référence, dont le brevet de ce dernier est tombé dans le domaine du public.

Pour être commercialisé, un médicament générique doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et la preuve d'une efficacité thérapeutique comparable à celle du princeps (même biodisponibilité). Les excipients ne doivent pas obligatoirement être identiques au médicament de référence ; ils permettent principalement de faciliter l'administration du médicament, de lui donner sa couleur, son goût etc, sans impact sur l'efficacité du générique. L'aspect extérieur peut donc différer tout en gardant le même principe actif et la même efficacité que le médicament d'origine.
Le détail des études à mener pour l'obtention de la mise sur le marché du générique est détaillé en partie II.B.

B. Types de médicaments génériques

Il existe diverses catégories de médicaments génériques selon leur composition vis-à-vis du médicament princeps. On en distingue trois sortes :

- Les génériques dits « copie-copie » ou auto-génériques qui sont exactement identiques au princeps c'est-à-dire possédant la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique ainsi que les mêmes excipients. Ce sont donc des copies conformes du médicament d'origine, et sont généralement produits par le laboratoire du médicament princeps pour garder les parts de marché.

- Les médicaments similaires qui diffèrent du médicament princeps par l'utilisation d'un excipient différent, tout en gardant la même forme galénique et le même principe actif. Une étude de bioéquivalence est donc nécessaire afin de prouver que ce changement d'excipient n'interfère pas avec la biodisponibilité du générique.

- Les médicaments assimilables où les excipients ainsi que la forme pharmaceutique changent. Une étude de bioéquivalence est également requise pour ce type de médicament générique.

C. Évolutions législatives des médicaments génériques

Élément essentiel dans la régulation des dépenses prises en charge par les régimes d'assurance maladie, les médicaments génériques n'ont représenté pendant de longues années qu'une faible partie du marché pharmaceutique ; à noter qu'au début des années 90s, leur part de marché ne représentait que 2% en volume. (2) En effet, des obstacles à leur développement ont été causés notamment par l'absence de cadre législatif définissant ce qu'est un médicament générique et précisant les conditions de la substitution d'une spécialité pharmaceutique. Ceci a donc entrainé une stagnation du marché des génériques. (4)

Ces freins ont peu à peu été levés par diverses mesures :

- En 1996, avec l'introduction dans le Code de la Santé Publique, d'une définition légale et médicale du générique, favorisant leur essor.
- En 1998 par l'élaboration et la publication du répertoire des génériques, mis à jour par l'AFSSAPS (puis aujourd'hui par l'ANSM). Cette notion sera détaillée plus amplement dans la sous-partie D de cette même partie.

Ces mesures ont permis à cette catégorie de médicament de prendre de l'essor ; mais n'a pas suffi à favoriser le développement de ce marché. Ainsi, d'autres mesures ont vu le jour : (5)

- En 1999 : La Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) de 1999 a accordé le droit de substitution aux pharmaciens au sein du répertoire des génériques ; c'est-à-dire que le pharmacien d'officine peut dorénavant délivrer une spécialité différente de celle qui a été prescrite par le médecin (sauf si ce

(4) ANSM. Les médicaments génériques : des médicaments à part entière [Internet]. 2012. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-generiques

(5) Générique : les dates clés | almus.fr [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur : http://www.almus.fr/generique-les-dates-cles

dernier s'y est opposé en ajoutant une mention spécifique « non substituable » sur l'ordonnance). Ceci n'est possible que si cette substitution n'entraine pas de dépense supplémentaire pour l'assurance maladie.

- En 2002 avec l'engagement des médecins à prescrire en Dénomination Commune internationale (DCI). Ainsi, un médecin peut prescrire un médicament sans mentionner le nom de marque mais en écrivant le nom de la substance active.
- En 2003 : Introduction du Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) par la LFSS pour plus de 450 spécialités pharmaceutiques. Cette mesure ne concerne que certains groupes de médicaments génériques ayant des difficultés à prendre des parts de marché (notamment pour ceux dont le taux de pénétration est compris entre 10 et 45%) et permet de rembourser les médicaments (princeps ou génériques) sur la base du médicament générique ayant le prix le plus bas. Ainsi, un patient refusant la substitution par le médicament générique le moins cher devra payer la différence de prix (car il sera remboursé sur la base du TFR).

A la suite de cette action, le taux de pénétration des génériques a largement augmenté, et la part dans le marché des médicaments remboursables a atteint 10% en volume et 5% en valeur. (2)

- 2006 – 2007 : Instauration du Tiers Payant contre générique dans les départements qui n'ont pas atteint l'objectif conventionnel fixé à 70% du taux de pénétration du générique en 2006. Ainsi, à partir de cette date, pour bénéficier du Tiers Payant, le patient doit accepter que le pharmacien d'officine lui délivre un médicament générique, qu'il soit prescrit directement sur l'ordonnance par le médecin ou que le pharmacien exerce son droit de substitution si ce dernier est prescrit en nom de marque (c'est-à-dire en spécialité princeps). Pour être dispensé d'avance de frais, le patient doit accepter la délivrance du générique lorsque le prix du princeps est strictement supérieur à celui de tous ses génériques. De ce fait, si l'assuré refuse la

(2) Plan national de promotions des médicaments génériques - 24mars2015.pdf [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_medicaments_generiques_24mars2015.pdf

délivrance du générique, il doit avancer les frais sur la totalité de l'ordonnance puis se faire rembourser par l'assurance maladie ensuite.

Ce dispositif a permis d'augmenter le taux de substitution dans de nombreux départements.

Ces différentes actions ont donc permis, entre 2002 et 2012, de multiplier par trois le nombre de boites de génériques vendues : en effet, les ventes sont passées de 225 millions en 2002 à plus de 690 millions de boites payées par le malade en 2012. (2)

En 2012, le dispositif du Tiers Payant contre générique est généralisé nationalement, quel que soit le taux de pénétration des génériques.

De 2013 à 2015, la part des médicaments génériques dans le marché total remboursable ne cesse d'augmenter tant en volume qu'en valeur ; cependant cela reste assez faible comparé à nos voisins européens où trois quarts des boites remboursées en Allemagne et au Royaume-Uni sont des médicaments génériques alors qu'en France cela correspond à moins d'une boite sur trois. (2)

D'autres mesures ont été instaurées afin de favoriser à nouveau leur essor (2) :

- En 2015 : L'obligation de la prescription en DCI pour les médecins, permet de diminuer le risque de confusion des médicaments en se basant sur un langage commun à tous et permet donc un bon usage des médicaments.
- En 2016 : Le taux national de substitution des médicaments génériques est fixé à 86%.
- En 2018 : L'objectif du taux national de substitution des médicaments génériques est fixé à 90%.
- Au 1er janvier 2020, tous les médicaments de marque (c'est-à-dire les médicaments princeps) remboursables ne sont pris en charge par l'Assurance Maladie qu'au prix de leur générique le plus cher appartenant au même groupe générique. Ainsi, si le patient refuse la dispensation du générique sans mention

(2) Plan national de promotions des médicaments génériques - 24mars2015.pdf [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_medicaments_generiques_24mars2015.pdf

« non substituable », le patient prend le risque de payer un reste à charge si le prix du médicament délivré est supérieur à ce prix. La totalité du prix du médicament délivré devra être réglée par l'assuré (pas de tiers-payant applicable) qui devra ensuite envoyer sa feuille de soin papier à sa caisse d'Assurance Maladie pour être remboursé. De ce fait, en plus d'être moins bien remboursé par l'Assurance Maladie, le patient voit donc son remboursement retardé.

La seule exception pour bénéficier du tiers-payant sans la mention « non substituable » sur l'ordonnance est d'avoir un prix générique supérieur ou égal à la spécialité princeps ou que le groupe générique concerné soit soumis au TFR.

De plus, à compter du 1er janvier 2020, de nouvelles règles relatives à la mention « non substituable » sont entrées en vigueur afin de favoriser le recours aux médicaments génériques et d'inciter les professionnels de santé à la substitution ; ceci découlant de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2019.

Par exemple, le médecin doit préciser obligatoirement, à côté de cette mention, la raison médicale justifiant sa décision sur le refus de substitution par le pharmacien, seuls trois motifs médicaux sont autorisés et doivent être codés clairement sur l'ordonnance (6) :

- MTE (Marge Thérapeutique Étroite) : lorsque la prescription relève du champ de la prescription de médicaments à marge thérapeutique étroite pour éviter de déstabiliser le patient. Cette catégorie est restreinte à certains principes actifs notamment les anti épileptiques (lamotrigine, pregabaline, etc), les hormones thyroïdiennes (levothyroxine), les immunosuppresseurs (ciclosporine, everolimus, azathioprine, etc) ou encore les traitements substitutifs aux opiacés type buprénorphine ;
- EFG (Forme Galénique de générique non adaptée à l'Enfant) : pour les prescriptions chez l'enfant de moins de 6 ans lorsqu'aucun médicament

(6) Mention « non substituable » : des changements au 1er janvier 2020 | ameli.fr | Médecin [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/medecin/actualites/mention-non-substituable-des-changements-au-1erjanvier-2020

générique n'a de forme galénique adaptée et que le médicament de référence disponible permet cette administration ;

- CIF (Contre-Indication Formelle) - prescription pour un patient présentant une contre-indication formelle et démontrée à un excipient à effet notoire présent dans tous les médicaments génériques disponibles, et que le médicament de référence correspondant ne comporte pas cet excipient.

D. Utilité du répertoire des médicaments génériques

Comme vu précédemment, le répertoire des médicaments génériques a été instauré en 1998 par l'Agence du médicament, faisant partie des mesures permettant un meilleur développement des génériques.
C'est un outil très utile au pharmacien d'officine car il l'utilise lors de la substitution du médicament princeps par un médicament générique. Seules les spécialités renseignées dans ce dernier sont opposables lors de la substitution par le pharmacien ; il garantit une efficacité rigoureusement identique entre les spécialités et est régulièrement mis à jour par l'ANSM. (8)

Ce répertoire est classé en groupes où chaque groupe contient une spécialité de référence (notée « R »), tous les médicaments génériques associés (identifiés par la lettre « G »), et les autres spécialités substituables (notées « S »). Le pharmacien d'officine ne peut substituer que des spécialités présentes dans un même groupe du répertoire. Ceci garantissant une efficacité et une sécurité strictement équivalentes entre les différentes spécialités listées dans un même groupe. (8)

Dans un même groupe, on y trouve le nom des spécialités, le dosage en principe actif, le laboratoire les commercialisant, la voie d'administration, la forme pharmaceutique et si besoin le nom des excipients à effet notoire pouvant nécessiter des précautions d'emploi pour certaines personnes.

Selon les règles de Bonnes Pratiques de Dispensation des médicaments, rédigées afin de faciliter la prise du médicament par le patient, le pharmacien peut inscrire le

(8) Répertoire des médicaments génériques - ANSM [Internet]. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/documents/reference/repertoire-des-medicaments-generiques

nom du médicament qu'il a substitué sur l'ordonnance ou inscrire directement sur la boite le nom du médicament initialement prescrit sur l'ordonnance. Ceci permettant notamment d'éviter les confusions lorsque le patient se retrouve seul à son domicile.

En décembre 2019, le répertoire comprenait plus de 1400 spécialités de référence / princeps associées à plus de 8000 spécialités génériques ainsi que 37 spécialités de médicaments à base de plantes contenues dans 7 groupes génériques. (8)

A titre d'exemple de groupe générique, prenons l'acide folique. On y trouve donc le nom des diverses spécialités pharmaceutiques : la seule spécialité de référence qui est la Speciafoldine (R), mais aussi les génériques (G) en fonction du laboratoire générique. Pour chaque spécialité, le dosage en principe actif (*5 mg*), la voie d'administration (*voie orale*), la forme pharmaceutique (*comprimé*) sont mentionnés. Le lactose, excipient à effet notoire, est précisé pour deux spécialités génériques, demandant une attention particulière lors de la délivrance au patient.

Dénomination commune : ACIDE FOLIQUE

Voie orale

Groupe générique : ACIDE FOLIQUE 5 mg - **SPECIAFOLDINE 5 mg, comprimé.**

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	SPECIAFOLDINE 5 mg, comprimé, MERUS LABS LUXCO S.à R.L., SERB - PARIS (exploitant).	
G	ACIDE FOLIQUE ARROW 5 mg, comprimé, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant).	Lactose.
G	ACIDE FOLIQUE CCD 5 mg, comprimé, LABORATOIRE CCD, LABORATOIRE CCD - PARIS (exploitant).	
G	ACIDE FOLIQUE MYLAN 5 mg, comprimé, MYLAN SAS, MYLAN (exploitant).	Lactose.

Figure 1: Extrait du répertoire des génériques pour l'acide folique. (9)

Pour plus de transparence, selon l'article R. 5121-5 du CSP *« Le directeur général de l'agence informe, dans un délai d'un mois, le titulaire de l'autorisation de mise sur*

(8) Répertoire des médicaments génériques - ANSM [Internet]. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/documents/reference/repertoire-des-medicaments-generiques
(9) Répertoire des génériques complets - ansm [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c0363b8fd4f397909565 2bc40c36b20f.pdf

le marché de la spécialité de référence de la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché pour une spécialité générique. A l'issue d'un délai de soixante jours suivant cette information, le directeur général de l'agence procède à l'inscription de la spécialité générique au répertoire des groupes génériques. » (7)

Ainsi, dans cette première partie, nous avons pu voir comment est définit le médicament générique ainsi que différentes mesures pour faciliter leur substitution et leur pénétration au sein du système de santé français. Cependant de nombreuses personnes n'ont pas pleinement confiance en ce dernier alors que très peu savent réellement comment il est développé et quelles sont les étapes à mener afin de garantir sa qualité, son efficacité et sa sécurité et pouvoir ainsi revendiquer être une copie du médicament princeps. C'est donc dans la prochaine partie que nous détaillerons ces points.

II. Arrivée des médicaments génériques sur le marché

Dans cette deuxième partie, nous détaillerons donc précisément les différentes étapes lors du développement d'un médicament princeps versus un médicament générique pour montrer les similitudes et divergences, ne remettant pas en cause l'équivalence entre ces deux spécialités (A); puis nous aborderons les études à mener pour l'octroi de l'AMM générique (B) et nous finirons avec quelques chiffres clés du marché des génériques pour évoquer leur évolution et leur stagnation ces dernières années (C).

(7) Section 3 : Spécialités génériques (Articles R5121-5 . R5121-8) - Légifrance [Internet]. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000025786644/2012-05-01/

A. Comparaison des cycles de vie du médicament princeps et du médicament générique

1. Cycle de vie du médicament princeps

Avant sa mise sur le marché, le médicament suit un processus long, coûteux et réglementé afin de garantir une efficacité, une qualité et une sécurité optimales et nécessaires à l'octroi de son autorisation de mise sur le marché.

Sur la figure ci-dessous, les principales étapes du développement d'un médicament y sont mentionnées et seront décrites dans les paragraphes ci-après.

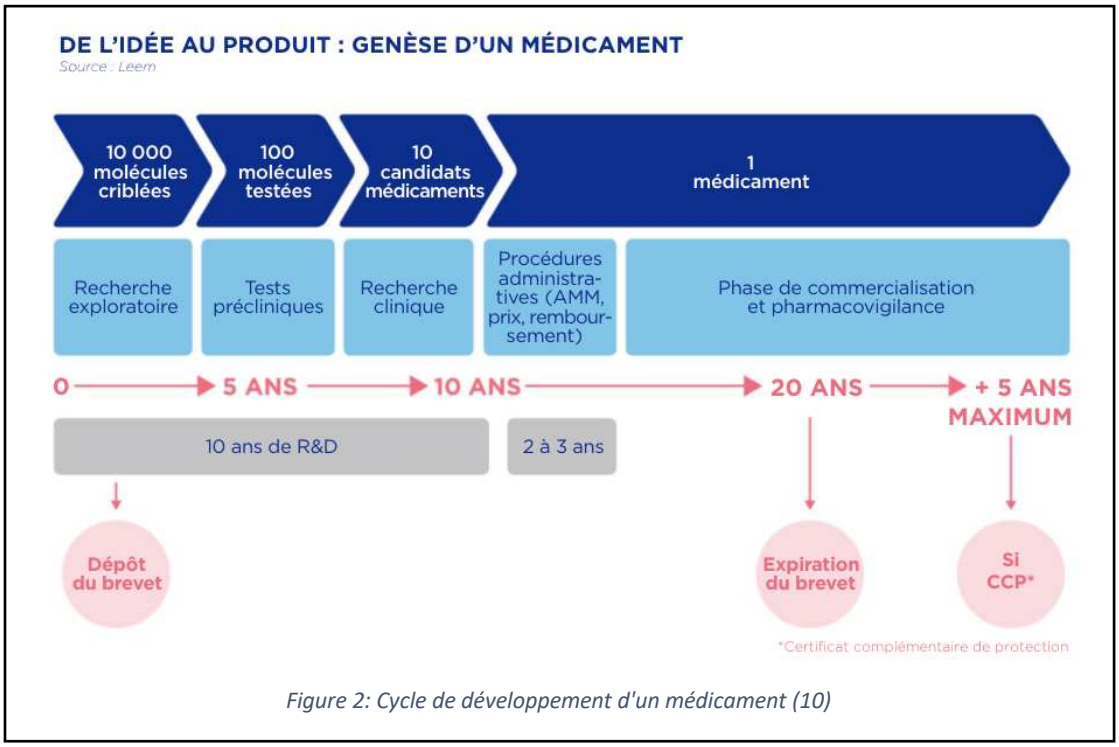

Figure 2: Cycle de développement d'un médicament (10)

a. Phase de Recherche et Développement

Tout commence par la phase de Recherche et Développement où environ 10 000 molécules seront criblées, puis seule une dizaine continueront vers la recherche clinique et enfin une seule molécule, ayant le meilleur profil, sera sélectionnée et

(10) Leem. Recherche et développement d'un médicament [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur : https://www.leem.org/recherche-et-developpement

servira à la fabrication du nouveau médicament. Cette molécule correspond au principe actif du futur médicament.

Ces différentes étapes durent en moyenne 10 à 12 ans avant de faire le dépôt d'une demande d'AMM.

b. Dépôt de demande de brevet

Une fois la molécule la plus prometteuse sélectionnée, le laboratoire dépose une demande de brevet (ou propriété industrielle) valable 20 ans à compter de la date de dépôt de la demande de brevet, permettant au laboratoire de protéger sa découverte / son innovation vis-à-vis des autres laboratoires dont les génériqueurs.
Le brevet permet d'avoir un droit exclusif d'exploitation : tout laboratoire essayant de le copier sera poursuivi en justice. A savoir que la législation évolue en durcissant les sanctions encourues par les contrefacteurs. Les sanctions peuvent être l'interdiction au contrefacteur d'utiliser l'invention, la destruction des stocks etc. Pour obtenir des dommages et intérêts pour manque à gagner, il faut justifier d'un préjudice basé sur le chiffre d'affaires perdu du fait de la contrefaçon ou du bénéfice réalisé par l'invention contrefactrice. (11)

La demande de brevet contient :

- La description de l'invention : qui doit être suffisante pour que l'innovation soit comprise et reproductible. Le domaine de l'invention, les inconvénients de l'état de l'art, les avantages et les caractéristiques de l'innovation ainsi que la description détaillée d'au moins un mode de fabrication, doivent y figurer.
- Une ou plusieurs revendications définissant ce que le demandeur entend protéger avec son brevet.

(11) Violation de brevets : dans quels cas demander justice ? [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur : https://www.degaullefleurance.com/wp-content/uploads/2012/08/20150330_BiotechFinances.pdf

c. Demande d'Autorisation de Mise sur le Marché

Une fois les tests précliniques et cliniques réalisés avec succès (généralement d'une dizaine d'année), le laboratoire fait une demande d'AMM auprès de l'autorité compétente suivant la procédure d'AMM voulue (12) :

- La procédure nationale pour l'enregistrement dans un seul État membre de l'Union Européenne (UE), octroyée par l'autorité compétente.
- La procédure centralisée qui est une procédure européenne, pour un médicament non enregistré dans un des pays de l'UE, permettant l'octroi d'une seule et même AMM à un titulaire de médicament. Il pourra alors commercialiser son médicament dans tous les États membres de l'UE
- La procédure de reconnaissance mutuelle (ou MRP pour Mutual Recognition Procedure) permettant de reconnaitre l'évaluation d'un État membre (ou État Membre de Référence) par d'autres États membres où le médicament est censé y être mis sur le marché (appelé États Membres concernés). Elle se divise en une phase nationale pour l'enregistrement dans l'État membre de référence puis en une phase européenne pour celui dans les États membres concernés.
- La procédure décentralisée, qui est identique à la procédure MRP, cependant aucune AMM ne doit être accordée dans l'UE et tous les dossiers d'AMM doivent être déposés en même temps dans tous les États membres et sera délivrée par plusieurs États membres de l'UE.

A cette étape, le prix et le remboursement seront évalués auprès des instances appropriées : en France, le laboratoire devra déposer une demande à la Haute Autorité de Santé (HAS) afin que la Commission de la Transparence de la HAS rende un avis scientifique évaluant le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), qui sera ensuite transmis au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) et à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM). (13)

(12) Meillier F. les procédures d'enregistrement d'un médicament en Europe.
(13) La fixation des prix et du taux de remboursement [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 2 nov 2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement

- Le CEPS fixe le prix du médicament en négociant avec le laboratoire pharmaceutique en se basant principalement sur l'ASMR, sur le volume des ventes envisagés mais encore sur le prix des médicaments des autres alternatives thérapeutique de même visée thérapeutique ;
- Tandis que le taux de remboursement sera fixé par l'UNCAM sur la base du SMR et de la gravité de l'affection.

Lorsque l'AMM est accordée, le médicament en question peut être commercialisé. Néanmoins, il restera sous surveillance tout au long de sa vie notamment grâce au système de pharmacovigilance, qui est un système de surveillance des médicaments et de prévention du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation d'un médicament, que ce risque soit potentiel ou avéré. Elle constitue une garantie qui s'exerce tout au long de la vie d'un médicament. (14)

d. Possibilité pour un laboratoire de demander un Certificat Complémentaire de Protection

Un Certificat Complémentaire de Protection (CCP) peut alors être demandé par le laboratoire princeps 6 mois après l'obtention de l'AMM pour une durée de 5 ans maximum afin de prolonger la durée de protection commerciale et de bénéficier d'un retour sur investissement non négligeable ; ainsi de porter à une durée de protection effective de 15 ans maximum à partir de la première AMM octroyée. Un médicament générique ne pourra arriver sur le marché au plus tôt 10 ans après l'octroi de la première AMM du médicament de référence et au plus tard 15 ans après (suite à l'octroi d'un CCP).

En effet, les investissements nécessaires à la mise sur le marché d'un médicament s'élèvent à environ 1 milliard d'euros. Seules quelques molécules réussissent les tests ; ainsi la grande majorité des molécules testées initialement ne donneront pas de retour sur investissement.

(14) La pharmacovigilance [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 2 nov 2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance

Le CCP est donc une valeur économique intéressante pour le laboratoire et un atout primordial permettant de palier les dépenses engagées dans la recherche et d'augmenter la rentabilité du produit princeps.
En général, chaque jour de protection gagné représente un gain de 5 millions d'euros.

Ainsi le CCP permet de compenser le fait qu'il ne reste que peu de temps de protection de brevet. Par exemple, 80% des ventes du Prozac® (fluoxétine) ont eu lieu au cours des 5 années de protection par le CCP.

Cependant, des conditions sont nécessaires et suffisantes pour la demande de CCP communautaire :

- Le produit ne fait pas déjà l'objet d'un CCP : un cumul de CCP sur un produit est interdit ;
- Le produit, en tant que médicament, a obtenu une AMM en cours de validité ;
- Le produit est protégé par un brevet de base en vigueur.

A savoir que la couverture du CCP s'étend à ce qu'il y a de commun entre le brevet et l'AMM en vigueur de la spécialité.

e. Fin du brevet et arrivée des génériques

20 ans après la date de dépôt de demande de brevet, ce dernier expire et tombe dans le domaine du public, la molécule devient alors « généricable ». Cependant, dans certains cas, la protection des données peut expirer plus tard, donc même si le brevet est tombé dans le domaine public, les laboratoires génériqueurs devront attendre la fin de cette protection pour commercialiser la molécule ; cette partie sera développée dans le paragraphe ci-dessous.
Une fois le générique sur le marché, le monopole pharmaceutique n'est plus exclusif pour le médicament princeps.
A noter qu'une AMM générique peut être délivrée avant l'expiration du brevet de la spécialité de référence concernée, toutefois il ne pourra être commercialisé qu'après l'expiration des droits de propriété intellectuelle (brevet ou CCP). (15)

(15) Le cycle de vie du médicament | Giropharm [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible Sur : https://www.giropharm.fr/conseils-de-pharmaciens/medicaments/trier-et-recycler/8201-le-cycle-de-vie-du-medicament.html

f. Différentes protections des données du médicament princeps

Afin de garantir l'exclusivité commerciale d'un médicament nouveau, en l'occurrence le médicament princeps, différentes protections peuvent être cumulées.

Tout d'abord, il y a la protection administrative des données permettant de protéger les études contenues dans son dossier d'AMM, notamment les études cliniques, pharmacologiques et toxicologiques. En effet, pour être commercialisé, tout médicament doit fournir dans son dossier d'AMM, des données concernant la qualité, la sécurité et l'efficacité ; les résultats des études menées sur le produit de référence présents dans ce dudit dossier sont protégés par une protection administrative de 8 ans durant laquelle il est impossible de les utiliser pour l'obtention d'une AMM générique par les génériqueurs. (16)
Il s'agit bien ici d'une exclusivité portant sur les données de l'AMM, ainsi un médicament générique ne pourra pas utiliser ces données pour montrer la bioéquivalence avec le princeps. De ce fait, ce n'est que 8 ans après la délivrance de l'AMM du médicament princeps qu'il est possible de déposer une demande d'AMM pour un médicament générique.

Il est à noter que cette durée varie en fonction de la date de dépôt du dossier princeps :

- 10 ans en France pour les dossiers princeps déposés avant le 30/10/2005.
- 8 ans en France (et dans tous les états membres de l'UE) pour les dossiers princeps déposés après le 30/10/2005.

Ainsi, à la fin de cette période, un autre laboratoire peut déposer auprès de l'autorité compétente une demande d'AMM pour un médicament générique. Cependant, ce médicament en question ne peut être commercialisé avant le terme d'une période de 10 ans suivant l'AMM du médicament princeps. Il s'agit ici d'une exclusivité de commercialisation.

(16) Rapport - Les médicaments génériques, des médicaments à part entière. 2012 – ANSM. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-generiques

Cette période d'exclusivité commerciale, débutant après l'autorisation initiale du médicament de référence, peut être portée à 11 ans si le titulaire de l'AMM dudit médicament obtient, pendant les 8 premières années, une indication thérapeutique nouvelle apportant un avantage clinique important pour le patient.

C'est lorsque le brevet de la spécialité de référence tombe dans le domaine du public que le médicament générique, autorisé par l'autorité compétente, peut être commercialisé par le laboratoire en question. (17)

Figure 3: Illustration de la protection des données de l'AMM

Maintenant, nous allons aborder le développement d'un médicament générique.

2. *Cycle de vie du médicament générique*

a. La naissance des médicaments génériques

Contrairement au développement du médicament de référence qui est long et coûteux, celui du médicament générique est plus court, ce qui justifie la différence de prix entre ces deux médicaments ; puisqu'en effet les laboratoires génériqueurs se basent sur un médicament princeps ayant déjà fait ses preuves dans la population et donc bénéficient d'un recul considérable.

(17) Qu'est-ce qu'un médicament générique ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-generiques#title

Comme vu précédemment, un génériqueur pourra utiliser les données du princeps pour construire son dossier d'AMM et le déposer seulement 8 ans après la date de délivrance de l'AMM du princeps, mais devra attendre minimum 10 ans après cette date avant de pouvoir le commercialiser. C'est ce qu'on appelle la protection des données ou encore la règle des « 8+2 ».

Pour un générique de médicament de référence autorisé depuis au moins 8 ans dans un État membre, le dossier d'AMM de celui-ci est dit « allégé » ; les autorités compétentes n'exigent pas un dossier complet d'AMM comme pour le médicament princeps.
En effet, les études précliniques et cliniques ne sont pas à fournir dans ce dernier car la substance active a déjà fait l'objet de ces tests lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament princeps d'origine.
Cependant, comme tout dossier d'AMM, le médicament générique doit prouver sa qualité en fournissant un dossier pharmaceutique ainsi que sa sécurité et son efficacité grâce à un dossier biopharmaceutique, tout ceci afin d'obtenir son autorisation d'accès au marché. Le détail de ces dossiers sera vu dans la partie suivante relative aux études à entreprendre garantissant la qualité, la sécurité et l'efficacité pour l'obtention de l'AMM générique. De plus, l'ANSM, chargée de l'évaluation des spécialités pharmaceutiques, dont les médicaments génériques, l'évaluera de la même manière que pour l'ensemble des médicaments.

Ainsi, en se basant sur le médicament de référence, le médicament générique permet de faire des économies dans les phases de recherche et développement, justifiant ainsi cette nette différence de prix entre les deux spécialités.

Afin d'éviter toute contrefaçon des brevets des fabricants de produits de marque et de favoriser la fabrication des génériques, de nombreux pays ont instauré des exceptions juridiques dites « de Bolar ». En Europe, l'exception Bolar est régie par la Directive 2004/27/CE : « *Le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament générique pourra effectuer les essais nécessaires au dépôt du dossier avant la fin de la période d'exclusivité sans pour autant enfreindre la réglementation relative à la protection de la propriété industrielle et commerciale. Cette disposition a*

pour but d'éviter qu'une grande partie des essais requis ne soient effectués hors de la Communauté, sans pour autant influencer la date d'arrivée des génériques sur le marché. »(18)

Ainsi, cette disposition protège les génériqueurs de toute poursuite pour violation du droit de la propriété intellectuelle (autrement dit de brevet) lorsqu'ils effectuent des essais de biodisponibilité préalablement au dépôt de la demande d'AMM, c'est-à-dire avant l'expiration des droits détenus par le médicament de référence. (19) Les industriels de médicaments génériques peuvent ainsi déposer une demande d'AMM abrégée avant l'expiration du brevet et le lancer sur le marché dès son expiration. Cette disposition permet aux génériqueurs de gagner du temps et de réaliser leurs études nécessaires au dossier d'AMM avant l'expiration du brevet princeps.

b. La fixation du Prix et Remboursement (P&R) du générique

Les médicaments génériques sont apparus dans le but de réduire les dépenses de santé liées aux médicaments tout en garantissant un même niveau d'efficacité par rapport à la spécialité de référence, à un coût radicalement inférieur.

Le prix fabricant hors taxes (PFHT) des médicaments est fixé par convention entre le laboratoire pharmaceutique et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS). Sans accord entre les deux parties, le CEPS fixe unilatéralement le prix des médicaments remboursables. Le prix de ces spécialités tient compte notamment de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) apportée par le médicament en question, du prix des médicaments dans la même indication, du volume des ventes prévu et des conditions d'utilisation.

À ce PFHT, sont ajoutées des marges de distribution (pour les grossistes répartiteurs et pharmaciens) pour obtenir le PPHT (Prix Public Hors Taxe), auquel on ajoute la TVA afin d'obtenir le PPTTC (Prix Public Toutes Taxes Comprises). (21)

(18) Véron P. L'exception d'usage expérimental et l'exception 'Bolar'. 2015.
(19) Projet de loi portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur : https://www.senat.fr/rap/l06-163/l06-1631.html
(21) Comment le prix du médicament est-il fixé en France ? - Leem [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur : https://www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem_Fiche-62.pdf

Le PFHT évolue à l'arrivée des génériques, comme nous pouvons le voir sur la figure ci-dessous : en effet, le PFHT des médicaments génériques est décoté de 60% du prix de base du princeps puis lors de la commercialisation du premier générique, celui du médicament princeps diminue encore de -20%.

Ensuite, après 18 mois ou 24 mois de mise sur le marché du premier générique, le CEPS décide soit de la mise sous TFR (Tarif Forfaitaire de Responsabilité) du groupe générique (médicament princeps + médicaments génériques) soit de la baisse du prix du princeps (– 12,5 %) et des génériques (– 7 %), suivant la pénétration des génériques. (20)

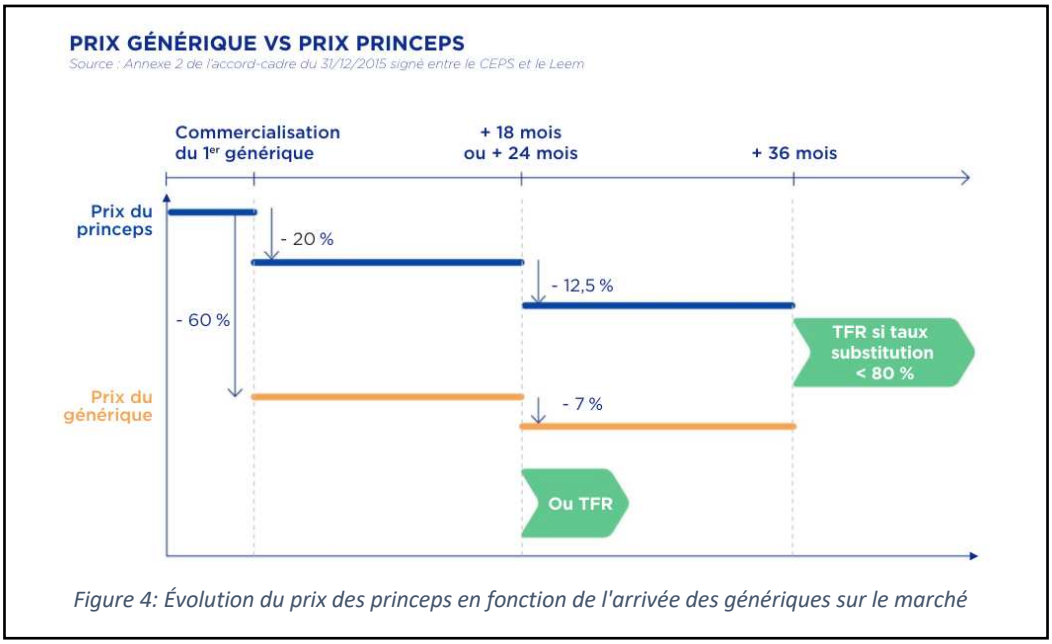

Figure 4: Évolution du prix des princeps en fonction de l'arrivée des génériques sur le marché

Ainsi, nous venons de voir comment un médicament générique est développé. Néanmoins, pour obtenir le statut de médicament « générique », le laboratoire en question doit déposer à l'ANSM un dossier d'AMM (après l'expiration de la protection des données comme vu précédemment) dit « allégé » où le demandeur de l'AMM n'est pas obligé de fournir de données cliniques et non cliniques (comme pour la spécialité princeps) mais pourra les remplacer par des études de bioéquivalence, c'est ce que nous allons voir dans la prochaine sous-partie.

(20) Prix des médicaments - Leem [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur : https://www.leem.org/prix-resultats-et-fiscalite-des-entreprises

L'image ci-dessous permet de synthétiser le cycle de mise sur le marché du médicament générique, incluant les différentes protections citées précédemment.

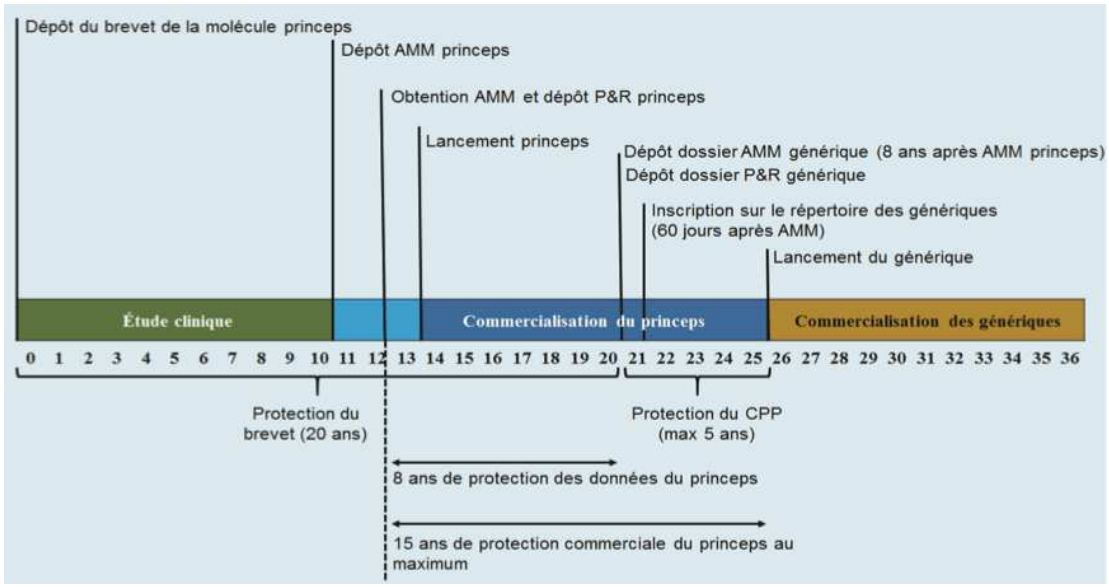

Figure 5: Cycle de mise sur le marché du médicament générique (22)

B. Études à mener pour l'octroi de l'AMM d'un médicament générique

Le dossier d'un médicament générique contient les données pharmaceutiques permettant l'évaluation de la qualité du médicament (1.), ainsi que des données biopharmaceutiques, preuves d'efficacité et de sécurité (2.).

1. Preuve de qualité

Pour justifier de la qualité du médicament, le demandeur d'AMM doit fournir un dossier pharmaceutique qui sera évalué afin de s'assurer que ce dernier est capable de fabriquer un produit de qualité constante correspondant à l'état de l'art actuel.
L'évaluation de ce dossier se base sur des référentiels pharmaceutiques tels que les recommandations de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ou encore sur les monographies de la Pharmacopée Européenne, qui est l'ouvrage de référence unique concernant le contrôle qualité des médicaments. A savoir que les exigences

(22) https://www.tresor.economie.gouv.fr/ - « Quelle politique pour poursuivre la diffusion des médicaments génériques » - Juin 2017

de ces référentiels sont identiques entre les spécialités de référence et les médicaments génériques.

Le dossier pharmaceutique doit réunir toutes les données permettant de justifier de :

- La qualité du médicament : notamment les origines et spécifications des matières premières et des excipients, la caractérisation des impuretés de synthèse et de dégradation, les méthodes de fabrication et de contrôle du produit fini,
- La reproductibilité de cette qualité d'un lot à l'autre : avec la validation des méthodes de fabrication et de contrôle,
- Du maintien de cette qualité grâce aux études de stabilité,
- Ainsi que la similarité du médicament générique au médicament d'origine : les résultats des études de similarité entre les deux médicaments sont attendus notamment sur les aspects pouvant impacter la libération du principe actif. (4)

Dans ce dossier, il faut également démontrer que le produit en question présente un profil d'impuretés quantitativement et qualitativement identique à celui du médicament d'origine en réduisant le taux d'impuretés à un niveau les plus bas. En cas de différence entre les deux spécialités, le laboratoire devra le justifier dans son dossier d'AMM.

A noter que les dossiers pharmaceutiques des médicaments génériques sont soumis aux mêmes degrés d'exigence et de qualité que ceux des médicaments d'origine.

2. Preuve d'efficacité et de sécurité

Étant donné que les résultats des études d'efficacité et de sécurité de la substance active ont déjà été fournis pour le médicament d'origine, les médicaments génériques n'ont donc pas à produire d'essais cliniques.

(4) ANSM. Les médicaments génériques : des médicaments à part entière [Internet]. 2012. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-generiques

Ainsi afin de démontrer ces deux critères, des données concernant la biodisponibilité doivent être apportées dans le dossier biopharmaceutique, notamment en réalisant une étude de bioéquivalence entre le médicament d'origine et le générique, permettant ainsi d'extrapoler les données cliniques du médicament d'origine au produit générique. La biodisponibilité étant la mesure de la vitesse d'absorption et de la quantité de médicament absorbée (soit l'intensité d'absorption) de la substance active par l'organisme.

La preuve de la bioéquivalence (équivalence des biodisponibilités) entre ces deux médicaments repose donc sur la comparaison de leurs biodisponibilités obtenues après l'administration d'une même dose de principe actif par une même voie d'administration. (4)
Pour cela, deux paramètres pharmacocinétiques sont étudiés : la concentration maximale en principe actif dans le plasma après la prise du médicament (Cmax) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en substance active au cours du temps.
Comme présent sur le schéma, nous avons l'AUC pour « Area Under the Curve » en anglais représentant l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps. Cmax représente la concentration plasmatique maximale et Tmax le temps correspondant au Cmax.

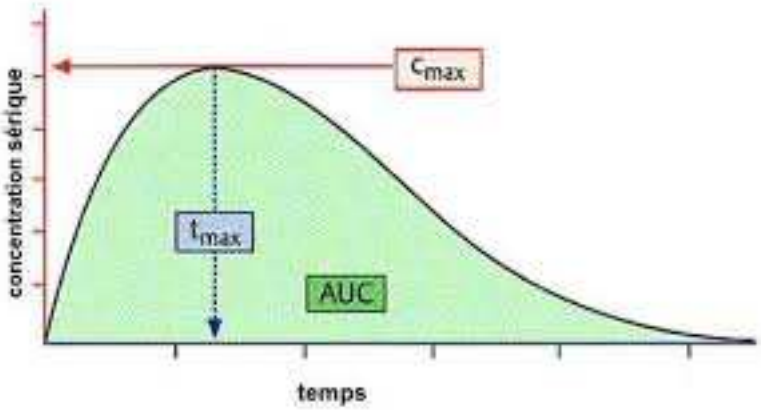

Figure 6: Courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps

(4) ANSM. Les médicaments génériques : des médicaments à part entière [Internet]. 2012. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-generiques

a. Protocole des études de bioéquivalence

Elles ont pour objectif de comparer le devenir du principe actif au sein de l'organisme entre le médicament d'origine et le générique.

Réalisée le plus souvent chez des volontaires sains (généralement entre 12 et 36 sujets) issus d'un groupe homogène (âge, sexe, corpulence, tabagisme …), elle se déroule dans des conditions standardisées où les biais sont assez limités (les biais de sélection par exemple et éviter toute variabilité non attribuable au médicament lui-même); ainsi lorsqu'une « bio-inéquivalence » est démontrée, elle est directement imputée à la formulation et non à d'autres facteurs externes : le sujet se voit administrer à jeun une dose unique de médicament princeps puis une dose unique de médicament générique identique à celle du princeps ; ou inversement. Un temps de latence entre les deux prises est nécessaire (c'est ce qu'on appelle la phase de wash-out). C'est donc une étude appelée cross-over ou essai croisé, où chaque volontaire sain est son propre témoin. Après administration de l'un de ces médicaments, des prélèvements sanguins seront réalisés afin de déterminer et mesurer l'évolution de la concentration plasmatique du principe actif au cours du temps. Ces prélèvements doivent être suffisamment nombreux (au moins six prélèvements) pour mesurer la vitesse d'absorption (Cmax au temps Tmax) avec précision.

Deux paramètres d'exposition systémique seront donc comparés à partir de résultats de dosages plasmatiques afin de comparer la biodisponibilité du médicament générique à celle du médicament princeps, comme nous avons pu le voir ci-dessus :

- L'aire sous la courbe (*ou AUC Area Under the Curve*) des concentrations en fonction du temps permettant d'estimer l'étendue de l'absorption, c'est-à-dire la dose totale ayant atteint la circulation générale.
- La concentration maximale (Cmax) mesurée au temps maximal (appelé Tmax) permettant d'estimer la vitesse à laquelle le principe actif se retrouve dans l'organisme.

Chacun de ces paramètres sera défini pour chaque volontaire sain, pour le médicament princeps et pour le médicament générique.

Par exemple, pour l'aire sous la courbe, les deux courbes seront superposées et comparées, puis il faudra calculer les moyennes de ces aires sous la courbe. Enfin, un intervalle de confiance à 90% du ratio générique / référence sera calculé.
Il en est de même pour la Cmax et le Tmax où les moyennes seront calculées pour chaque variable.

Pour conclure quant à la bioéquivalence entre le médicament princeps et le médicament générique, l'intervalle de confiance du ratio générique / princeps doit être compris dans l'intervalle [80% - 125%]. Une amplitude de ce type est acceptée car on estime qu'une variation du ratio des moyennes jusqu'à 20% a peu de conséquences au niveau clinique (que ce soit pour l'efficacité ou la sécurité).

Concernant les médicaments à marge thérapeutique étroite (c'est-à-dire ceux où la dose minimale efficace est très proche de sa dose maximale tolérable), de très faibles variations de dose ou de concentration peuvent être à l'origine de différences importantes d'efficacité ou de tolérance (sécurité). Ainsi, pour cette catégorie de médicaments, l'intervalle d'acceptabilité de la bioéquivalence est resserré à [90 % ; 111 %]. (22)

b. Conclure quant à la bioéquivalence

Ainsi, nous pouvons dire que la bioéquivalence entre le médicament générique et le médicament princeps est démontrée lorsque les intervalles de confiance à 90% des rapports des valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques (par exemple, moyenne de l'AUC générique / moyenne de l'AUC référence) se retrouvent dans l'intervalle de confiance compris entre 80% et 125% (comme la situation de gauche sur le schéma ci-dessous). A contrario, dans la situation de droite, la bioéquivalence ne peut être considérée comme démontrée.

(22) L'évaluation des médicaments génériques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur : https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-evaluation-des-medicaments-generiques/(offset)/1

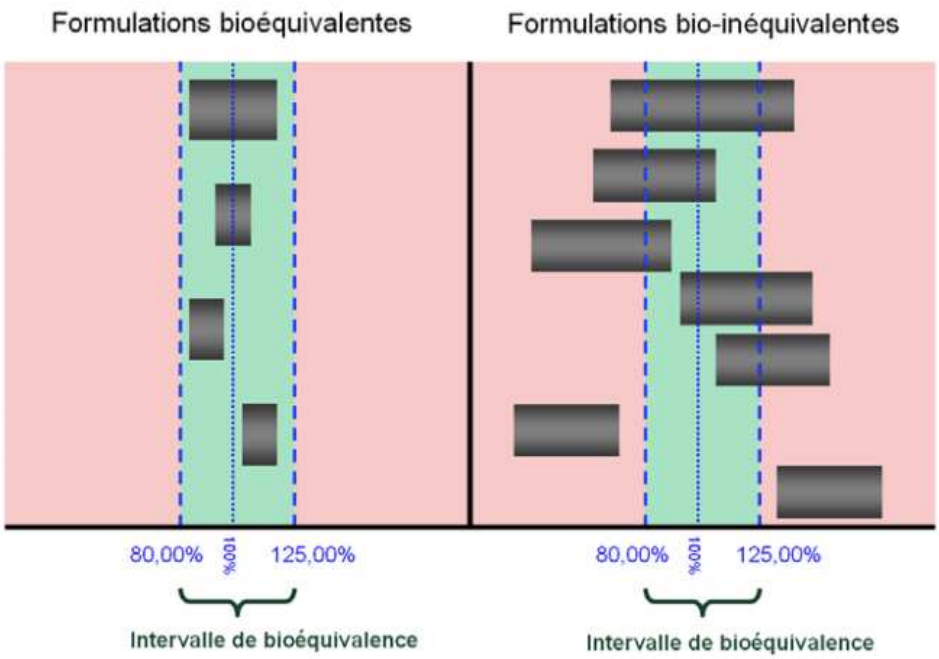

Figure 7: Formulation bioéquivalente et non bioéquivalente entre un générique et un médicament de référence (23)

La bioéquivalence entre deux formulations veut dire qu'elle engendre des profils pharmacocinétiques similaires suite à une même dose administrée, permettant ainsi de les conclure comme équivalentes sur le plan thérapeutique.

Le dossier de demande d'AMM devra donc contenir le déroulement du protocole expérimental de l'essai de bioéquivalence, les résultats de paramètres pharmacocinétiques mesurés lors des prélèvements (Cmax et l'aire sous la courbe) ainsi que les résultats de l'analyse statistique prouvant ou non la bioéquivalence entre le médicament princeps et le générique.

Ces études ne sont pas nécessaires pour tous les médicaments : effectivement, pour ceux administrés par voie intraveineuse, étant donné qu'il n'y a pas de phase d'absorption et que toute la dose administrée se retrouve dans la circulation générale, l'étude de bioéquivalence pour ces derniers n'est pas nécessaire puisque la bioéquivalence parait évidente. Seule la preuve de la qualité du principe actif du

(23) L'évaluation des médicaments génériques - ANSM : Biodisponibilité et bioéquivalence [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur : https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-evaluation-des-medicaments-generiques/(offset)/1

médicament générique vis-à-vis du médicament de référence est requise dans ce cas c'est-à-dire la preuve de similarité entre le médicament de référence et son générique. Il en est de même pour les médicaments génériques dits « copie-copie » qui sont les copies conformes du médicament princeps (même substance active, même excipient, même forme pharmaceutique), souvent développé par le même laboratoire pharmaceutique que celui de la spécialité de référence.

Ainsi, nous avons pu voir grâce à cette partie que le médicament générique doit mener certaines études afin de prouver l'équivalence au médicament princeps et de se voir octroyer l'AMM. Cependant, une fois l'AMM octroyée, cela ne veut pas dire que le médicament générique connaitra un succès important comme sa molécule de référence ; en effet comme nous allons le voir dans la prochaine partie concernant quelques chiffres clés montrant que le marché de ces spécialités tend à stagner et est parfois freiné dans certaines situations.

C. Marché des génériques et chiffres clés

En 2019, le médicament générique représentait plus de 920 millions de boites (soit 38% du marché) et 3,615 milliards d'euros (soit 19% de ce même marché), ainsi qu'un taux de pénétration légèrement au-dessus de 80%. Le taux de pénétration est défini comme la part des médicaments génériques au regard de celle des médicaments princeps au sein du répertoire des génériques, autrement dit le rapport entre le nombre (en volume) de médicaments d'origine substitués par un médicament générique et le nombre total de médicaments princeps présents dans le répertoire.

On constate que le marché des génériques tend à stagner : en effet, en comparaison avec l'année 2018, on observe une très faible augmentation en volume (1,3%) et en valeur (0,9%), cela étant dû à la pression exercée sur les prix de ces médicaments, qui peut constituer, à long terme, une menace pour le secteur.

On observe une différence de valeur entre la part de marché des médicaments génériques en volume et en valeur puisque tous les médicaments ne possèdent pas leur générique ; donc même si le taux de substitution est bon (aux alentours de 80%), le pourcentage en volume des médicaments génériques reste faible. Le pourcentage en valeur des médicaments génériques, quant à lui, est encore plus faible que celui

en volume car les médicaments génériques étant moins chers que les médicaments d'origine de la même classe thérapeutique, pour une même quantité de médicaments vendus, le chiffre d'affaires sera inférieur pour les médicaments génériques.

En effet, malgré plus de 3 milliards d'euros d'économie enregistrée en 2019 du fait de l'utilisation des médicaments génériques (atteignant plus de 30 milliards d'euros cumulés depuis l'année 2000), les laboratoires génériqueurs voient le prix de leurs médicaments chuter au fur et à mesure des années : en outre, plus de 108 millions d'euros en 2019 auxquels s'ajoutent les 900 millions d'euros des 6 années précédentes. On note que depuis 2013, plus de 1,1 milliards d'euros de baisses de prix cumulées, soit, en moyenne, une baisse de prix d'environ 4,5% chaque année. (24)

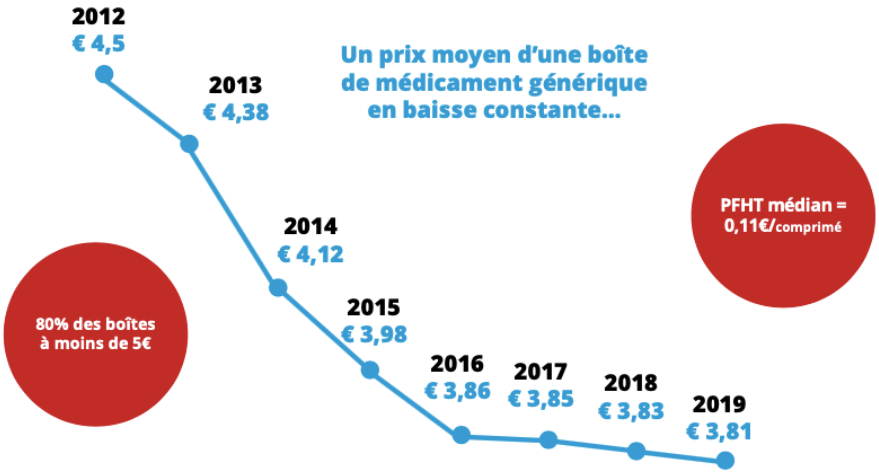

Figure 8: Effondrement du prix moyen du médicament générique (24)

De plus, au vu de la part de marché des médicaments génériques en France, on s'aperçoit qu'ils sont sous-utilisés malgré toutes les mesures mises en place et l'implication du pharmacien d'officine pour faciliter l'usage de ces médicaments.

(24) GEMME - médicament générique : plus d'économies, pour plus de santé, plus longtemps - Rencontre de presse 2020 [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur : http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/press/dossier_de_presse_-_voeux_du_gemme_28.01.20.pdf

En effet, ils représentent une plus faible part de marché que nos voisins européens. Alors que l'Allemagne vend 80% de génériques au sein des médicaments remboursables et l'Angleterre 83%, ces derniers ne représentent que 38% des ventes en France (en nombre de boites) soit plus d'une boite de médicaments vendue sur 3 est une boite de générique. (25)

Ceci peut s'expliquer par la méfiance des français vis-à-vis de ces médicaments en lien avec certaines idées reçues, le fait que tous les médicaments princeps ne soient pas génériqués contrairement à d'autres pays européens. Il est également intéressant de préciser que la définition d'un générique varie d'un pays à l'autre, en France cette dernière est plus restrictive pouvant également expliquer leur plus faible taux de pénétration qu'ailleurs dans le monde ; par exemple en Allemagne les médicaments génériques font référence à l'intégralité des médicaments dont le brevet a expiré incluant donc aussi bien les médicaments princeps que les médicaments génériques. En effet, les experts qualifient les médicaments dont les substances actives ne sont pas brevetées de médicaments génériques.

Il convient de rappeler que les mesures incitatives en France ont été instaurées très tard comparés à nos voisins européens, ce qui peut également expliquer ce retard. De plus, dans les autres pays, les médecins participent activement au développement et à la pénétration des médicaments génériques (leur rémunération en dépend grandement) ce qui les force à en prescrire davantage ; contrairement à la France où la politique des médicaments génériques repose surtout sur le pharmacien d'officine.

Cette première partie nous a permis de revoir quelques rappels généraux concernant les médicaments génériques, tant leur définition que leur développement, en passant par les mesures d'incitation à la prescription ou à la substitution. Cependant, comme nous avons pu le voir avec les chiffres, le marché des génériques n'est pas à la hauteur des attentes nationales ; en effet, les laboratoires génériqueurs rencontrent de nombreux freins au développement et à la commercialisation de leur molécule, notamment à cause des laboratoires de médicaments princeps qui veulent préserver leur part de marché et retarder l'arrivée de leurs concurrents.

(25) Le marché français du médicament générique | Gemme [Internet]. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur : http://www.medicamentsgeneriques.info/le-marche-francais-du-medicament-generique

PARTIE II : CONTRAINTES ET FREINS RENCONTRES DU DEVELOPPEMENT A LA COMMERCIALISATION

Déjà victimes de leur mauvaise image au sein du public, les médicaments génériques subissent également les stratégies frénatrices des laboratoires princeps afin de retarder voire contrer leur développement ou leur arrivée sur le marché. Ceci permettant aux laboratoires princeps de protéger leurs produits de marque innovants et de sauvegarder leurs parts de marché le plus longtemps possible.

Après avoir abordé les stratégies des laboratoires princeps pour contrer leur arrivée (I), cette deuxième partie évoquera également les raisons de la réticence du grand public vis-à-vis de ces spécialités génériques (II) ainsi que les moyens d'information possibles pour les rassurer (III).

I. Freins de la part des laboratoires princeps

Différentes mesures peuvent retarder la mise sur le marché des médicaments génériques, notamment le brevet et la protection des données (A), ainsi que la tendance à multiplier les brevets (B) et à développer des me-too (C) mais encore bien d'autres stratégies développées par les laboratoires de médicaments princeps comme l'alignement des prix (D), sans oublier le rôle de la primo-prescription hospitalière en faveur des médicaments de référence (E).

A. Le pouvoir du brevet et l'exclusivité des données

Le brevet est un titre de propriété industrielle donnant lieu à un droit d'exploitation à son titulaire. Toute personne tierce aura une interdiction d'exploitation d'un médicament pendant toute la durée du brevet.
La propriété industrielle est donc une arme redoutable en faveur des laboratoires princeps. En effet, ils possèdent le monopole d'exploitation pour une durée de 20 ans comprenant notamment la phase d'exclusivité commerciale d'une durée de 8 à 10 ans en moyenne.

Le CCP, accordé sous certaines conditions, est également un élément central durant cette période car il permet au laboratoire princeps de prolonger l'exclusivité pour une durée de 5 ans maximum. Le laboratoire possède donc une période de 10 voire 15 ans pour retirer tous les bénéfices de leur molécule princeps, tout en retardant l'arrivée de potentiels génériques.
Ainsi, cette protection industrielle octroyée pour le laboratoire princeps et la prolongation de la durée du monopole sont une barrière de taille pour faire face à l'entrée des médicaments génériques sur le marché. A son expiration, la concurrence peut d'ores et déjà arriver sur le marché

Selon l'Article L5121-10 du Code de la Santé Publique, *« Pour une spécialité générique ou hybride définie au 5° de l'article L. 5121-1, l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle qui s'attachent à la spécialité de référence concernée. Le demandeur de cette autorisation informe le titulaire de ces droits concomitamment au dépôt de la demande. […] Toutefois, la commercialisation de cette spécialité générique ne peut intervenir qu'après l'expiration des droits de propriété intellectuelle, sauf accord du titulaire de ces droits.* » (26)
Ainsi, il est possible pour le médicament générique d'obtenir une AMM 2 ans avant l'expiration du brevet qui protège la spécialité de référence. Cette mesure permet aux génériques d'accéder plus rapidement au marché, même s'il existe toutefois des actes illicites dans lesquels certains laboratoires génériqueurs commercialisent leur produit dès l'obtention de l'AMM avant même l'échéance de fin du brevet couvrant le médicament princeps.

Comme détaillé ci-dessus, le CCP est très intéressant pour le médicament princeps. Cependant il représente des coûts supplémentaires pour les systèmes de financement de la santé publique car l'arrivée des génériques ainsi que la baisse du prix princeps sont retardées de maximum 5 ans.

(26) Article L5121-10 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950965/

B. Grappe de brevets et actions en justice

Étant donné qu'aucun générique ne peut mettre sur le marché de molécules avant l'expiration du brevet princeps, les firmes pharmaceutiques déposent une multitude de brevets secondaires ultérieurement, parfois même après l'expiration des premiers, autrement dit des « grappes de brevets » (*patent clusters en anglais*), permettant d'empêcher toute concurrence venant des laboratoires génériques.

De manière générale, le portefeuille de brevets d'un médicament princeps vedette ne cesse de grossir au fur et à mesure de son cycle de vie, même après sa commercialisation. (27)

Ces brevets secondaires peuvent concerner une extension de gamme (nouvelle indication ou forme pharmaceutique, nouveau dosage, une association de molécule), un nouveau mode de synthèse ou procédé de fabrication …

Le but est d'étaler leurs dépôts dans le temps et ainsi rendre l'identification des brevets valides compliquée pour le générique. L'incertitude juridique que rencontrent les génériqueurs face à ces nombreux brevets retarde un peu plus la mise sur le marché de leurs produits.

Du fait d'une mauvaise évaluation de la durée et de la portée d'un ou plusieurs brevets, il peut y avoir violation de brevet par les laboratoires génériqueurs qui se retrouvent attaqués par les firmes pharmaceutiques. Cette technique peut s'avérer efficace pour retarder l'arrivée des génériques sur le marché en créant des obstacles pour les génériques et les dissuader d'entrer sur le marché, notamment pour les plus petits laboratoires.

Dans cette situation, le génériqueur suspend la commercialisation du ou des génériques impliqués jusqu'à ce que le jugement soit rendu, permettant aux laboratoires princeps de gagner quelques précieuses semaines d'exclusivité sur le marché. Dans la majeure partie des cas, les actions en justice pour violation de brevets sont perdues par les fabricants de médicaments princeps, mais leur aura permis de retarder d'environ quatre mois en moyenne l'arrivée sur le marché de leurs concurrents génériques.

(27) Synthèse du rapport d'enquête sur le secteur pharmaceutique [Internet]. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur : https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A52009DC0351

Cette stratégie est fortement utilisée par les laboratoires princeps : en effet, en stoppant la commercialisation des médicaments génériques, les laboratoires de médicaments princeps ont tendance à en abuser, ce qui peut être dommageable aux consommateurs.

Cependant, certains génériqueurs n'hésitent pas à contester les nouveaux brevets des laboratoires princeps : c'est par exemple le cas de Glaxo-SmithKline (GSK) ayant déposé quatre nouveaux brevets aux États-Unis en 2000 pour le médicament Augmentin ®, deux ans avant l'expiration des premiers brevets, dans le but ultime de contrer l'arrivée des génériques sur le marché et d'avoir le monopole plus longtemps. Toutefois, ces nouveaux brevets ont été jugés invalides car l'invention couverte était considérée comme trop proche de celle des brevets initiaux. (28)

Ainsi, les grappes de brevet sont très intéressantes pour le laboratoire de médicaments princeps car cela réduit les risques d'une invalidation totale et crée de la confusion pour les génériqueurs. Cependant, cette stratégie augmente également le risque de violation de brevets pour les laboratoires génériqueurs qui ont une multitude de brevets sous la main pour tenter de les invalider.
Il serait intéressant, pour avoir plus de visibilité sur les expirations de brevet, de mettre en place un répertoire des brevets incluant, pour chaque, la date d'expiration du brevet. Cette pratique permettrait d'être plus transparent vis-à-vis des laboratoires génériqueurs.

C. Le développement de « me too »

Peu avant l'expiration du brevet princeps, le laboratoire qui l'exploite peut développer de nouveaux produits de marque, très proches du médicament princeps comme par exemple un isomère ou un dérivé de la molécule, donc le principe actif du médicament est bien différent. Un isomère étant un composé chimique ayant la même formule brute mais des propriétés différentes dues à un agencement spatial différent des atomes dans la molécule.

(28) Grandfils N, Paris V, Sermet C. Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques : quelles stratégies pour quels effets ? 2004.

Ce terme désigne donc des nouveaux médicaments de marque appartenant à la même classe thérapeutique que celui du médicament de référence encore protégé par un brevet, tout en y ajoutant une part d'innovation et des modifications mineures nécessaires et suffisantes ne faisant donc pas de lui un générique. Cette catégorie de médicament a donc le même profil thérapeutique et pharmacologique que le médicament leader de référence.
A noter que ces médicaments doivent suivre toutes les phases des essais cliniques, peuvent avoir une balance bénéfice / risque différente du médicament de référence et doit donc déposer un dossier d'AMM complet auprès de l'autorité compétente.

Avant l'arrivée des génériques, ces derniers représentent des économies pour l'assurance maladie car ils sont mis sur le marché à des prix inférieurs à celui du médicament princeps. Toutefois, à la commercialisation des génériques, le statut des me-too change puisqu'ils ne permettent plus à l'assurance maladie de faire des économies étant donné que leur prix est supérieur à celui des génériques.

Ces me-too sont en réalité des fausses innovations retardant l'arrivée des génériques sur le marché, n'apportant pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR).
En effet, ce dernier n'apporte pas de progrès par rapport au traitement de référence disponible au vu du rapport efficacité / tolérance, de l'impact sur la qualité de vie et du besoin thérapeutique. La Commission de la Transparence attribue donc généralement aux me-too

- soit une ASMR V, équivalent à une absence d'amélioration, due à l'absence de progrès thérapeutique,
- soit une ASMR IV équivalent à une amélioration minimale.

Cependant, les me-too permettent de réaliser une économie des coûts de traitement, Ils seront donc, malgré leur ASMR V, inscrits à la liste des médicaments remboursables.

Les laboratoires vont les promouvoir par le biais des campagnes publicitaires auprès des médecins. Ces nouveaux médicaments prendront la place des médicaments leader qui tomberont en désuétude car les médecins prescriront d'avantage le nouveau médicament breveté. (29) En effet, les laboratoires vont lancer des

campagnes de promotion auprès des prescripteurs pour ces « innovations » qui sont non substituables, afin de modifier les habitudes de prescription au détriment de spécialités prochainement génériquables.

Un bon exemple de produits « me-too » est la classe thérapeutique des inhibiteurs de pompe à protons avec le Mopral ® puis le Lanzor ®, Ogast ®, Eupantol ®, Inipomp ®, Inexium ® ou encore le Pariet ®, qui diffèrent par leurs principes actifs et leurs dosages mais qui ont les mêmes indications et le même mode d'action.
En effet, l'Inexium ® de Astra Zeneca est arrivé sur le marché en 2002 avec l'objectif de remplacer le Mopral ®, qui a ensuite été génériqué en 2004. Le laboratoire a donc eu 2 ans pour réaliser des visites médicales afin d'influencer et sensibiliser les médecins au nouveau médicament de marque Inexium ®, permettant de reporter leurs prescriptions sur l'Inexium à la place du Mopral ® habituellement prescrit.

Cependant, cette stratégie de me-too n'est pas forcément bien vue car elle empêche l'arrivée sur le marché des médicaments génériques et elle monopolise une partie des ressources de Recherche et Développement (R&D) au détriment de réelles innovations thérapeutiques. De plus, elle entraine des coûts supplémentaires pour les financeurs tels quel l'assurance maladie et le patient, pour des médicaments plus chers sans réelle plus-value.

D. Autres stratégies des firmes princeps

En plus des stratégies rencontrées lors du développement des médicaments génériques, les laboratoires de spécialités princeps ne manquent pas d'idées pour freiner la commercialisation de leurs concurrents génériques ; par exemple ils peuvent aligner les prix des spécialités entre elles (1.), profiter de la notoriété de leur marque en développant des marques ombrelles (2.), switcher vers des médicaments en automédication où la réglementation est plus souple en terme de prix et de promotion (3.), dénigrer leurs concurrents génériques en prenant l'exemple de grandes affaires

(29) Évaluation de la politique française des médicaments génériques - IGAS - 2012.pdf [Internet]. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur : http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2014/12/Rapport-IGAS-09-2012.pdf

pharmaceutiques (4.) et pour finir avec le rôle de la promotion et de la visite médicale pour les laboratoires princeps (5.).

1. *Alignement des prix*

Certains laboratoires princeps peuvent mettre en place la stratégie d'alignement des prix de leur médicament sur le prix du générique le plus cher du groupe afin de ne pas voir leurs ventes s'écrouler.
Rappelons que les génériques permettent de faire des économies à la sécurité sociale, ainsi, en adoptant cette méthode, le médicament princeps et son générique sont au même prix, ce qui ne permet plus à la sécurité sociale de faire des économies sur les dépenses de santé.

Cette décote des prix peut aller jusqu'à 50% ; c'est le cas par exemple avec les laboratoires Servier qui ont diminué le prix de la boite de 56 comprimés de Procoralan ® 7,5 mg (utilisé dans le traitement des insuffisances cardiaques ou coronaires) de 31,24€ TTC à 15,58€, s'alignant ainsi avec son générique qui est Ivrabradine. (30)

D'autres exemples sont plus ou moins significatifs et sont exposés dans le tableau ci-dessous (31) :

Princeps	**Générique**	**Ancien prix du princeps (TTC)**	**Prix TTC appliqué à partir du 15/01/2020**
Bipreterax 10 mg / 2,5 mg – B/90 (Servier)	Périndopril arginine / Indapamide 10 mg / 2,5 mg – B/90	35,90 €	17,54€

(30) Le prix de médicaments princeps aligné sur celui de leurs génériques [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur : https://www.celtipharm.com/Pages/Actualites/2020/01/Le-prix-demedicaments-
princeps-aligne-sur-celui-de-leurs-generiques.aspx
(31) Robin C. Xanax, Bipreterax, Coveram... ces médicaments de marque qui alignent leurs tarifs sur ceux des génériques [Internet]. Capital.fr. 2020 [cité 14 mars 2021]. Disponible sur : https://www.capital.fr/economie-politique/xanax-bipreterax-coveram-ces-medicaments-de-marque-qui-alignent-leurs-tarifs-sur-ceux-des-generiques-1359683

Coveram 5 mg / 10 mg – B/30 (Servier)	Périndopril / Amlodipine 4 mg / 10 mg – B/30	11,60€	6,37€
Amlor 10 mg – B/90 (Pfizer)	Amlodipine 10 mg – B/90	13,58€	12,22€
Diamicron 60 mg – B/90 (Pharma Lab)	Gliclazide 60 mg – B/90	9,62€	8,21€

Cette stratégie d'alignement des prix est une barrière à la commercialisation des médicaments génériques car même si le médecin prescrit le générique sur l'ordonnance du patient, ce dernier peut réclamer la délivrance du princeps au pharmacien d'officine car il n'aura pas de reste à charge à payer (étant donné que la différence de prix du médicament d'origine et du générique sera nulle).

Il en est de même pour le pharmacien d'officine qui subit cette mesure et qui constate un manque à gagner non négligeable : en effet, la marge sur les médicaments génériques est plus importante que celle sur les princeps, ainsi il voit sa marge diminuer lors d'une délivrance de médicament d'origine.
C'est pourquoi, face à l'inquiétude des officinaux, les députés avaient rédigé un projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020 étendant le dispositif « tiers payant contre générique » dans le cas où le prix des médicaments princeps serait égal à celui des génériques. Ainsi, dans ce contexte, lors d'alignement de prix, le droit au tiers payant ne s'appliquait qu'en cas de substitution du médicament d'origine par le médicament générique, permettant ainsi de garder une compétitivité entre les deux boites de médicaments. Le patient ne devait donc pas faire d'avance de frais, alors que s'il avait choisi la délivrance du médicament princeps (à prix égal au générique) il aurait dû avancer les frais. Cependant cet amendement n'a pas vu le jour car il manquait de concertation selon le Sénat.

2. Effet de marque

Les patients sont libres de choisir entre le princeps et le générique ; c'est pourquoi les laboratoires princeps misent beaucoup sur la renommée de leur médicament pour

continuer d'être consommé par les patients. La fidélité des patients pour la marque est donc importante.

Plusieurs stratégies peuvent être mises en place, en particulier la stratégie des « marques ombrelles » : ce sont des noms de marque dits « fantaisie » donnés à une famille de produits et possédant une allégation distinctive à chaque médicament. Ainsi, cette stratégie permet au laboratoire de décliner la marque pour plusieurs produits de composition et de finalité différente. C'est le cas notamment du Doliprane ® développé par Sanofi-Aventis qui le décline en nouveaux produits comme par exemple Dolitabs ® ou encore Dolirhume ®, ou encore avec le produit Humex se déclinant en Humex mal de gorge, Humex allergie ou encore Humex Rhume. (32)

Cependant, ceci peut poser problème car ce sont des médicaments différents voire des statuts de produits différents, c'est l'exemple notamment avec les produits de la marque Bepanthen qui se déclinent en Bepanthen crème solaire (cosmétique), Bepanthen Sensicalm (dispositif médical) et Bepanthen crème (médicament).

De plus, la perception négative et les connaissances concernant le médicament générique ne confortent pas les consommateurs à le choisir. Beaucoup de patients pensent qu'en prenant le princeps, ils s'exposent à moins de risques car généralement ils remettent en cause la qualité, la sécurité ou l'efficacité du princeps.

3. Passage vers les médicaments en automédication

Cette stratégie est vue comme une prolongation du cycle de vie du médicament car ce dernier change de statut et peut maintenant être délivré sans prescription. En effet, en adoptant cette stratégie, le médicament en question passe d'une prescription médicale obligatoire à une prescription facultative.

En passant dans cette catégorie de médicament, le laboratoire princeps devra revoir son prix : en effet, le prix des médicaments non remboursables en vente directe est libre, c'est le laboratoire fabriquant qui fixe son prix hors taxe. Il doit donc tenir compte du marché mais également des attentes des patients car *in fine*, ce sera le patient qui paiera l'intégralité du produit.

(32) Abecassis P, Coutinet N. Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des firmes pharmaceutiques. Horizons stratégiques. 25 sept 2008 – volume n°7(1). Consulté le 10/09/2020. Disponible sur : https://www.cairn.info/article.php?ID_ARTICLE=HORI_007_0111

Les patients-consommateurs sont très demandeurs de ces transferts car ils souhaitent un accès facile et à faible coût à des produits tout aussi efficaces que ceux obtenus sur prescription obligatoire. En outre, connaissant le produit depuis une dizaine d'années suite à sa mise sur le marché, lors de l'expiration du brevet de la molécule le patient aura une connaissance assez large du médicament ; ainsi même s'il ne sera plus remboursé, le patient n'hésitera pas à payer le médicament de sa poche car il fera confiance au produit. Cette idée rejoint la partie précédente concernant l'effet de marque et la renommée de leur médicament ; en effet les laboratoires s'appuient principalement sur la notoriété de leur marque pour sécuriser les parts de marché.

De plus, elle est très intéressante car le laboratoire princeps peut faire de la communication grand public sur son médicament OTC (*Over The Counter*). Même si la publicité et la diffusion d'information à destination des patients est très restreinte et contrôlée, ce sont des techniques permettant de rendre fidèle le patient-consommateur.

A savoir que cette stratégie n'est pas sans risque pour la firme pharmaceutique. En effet, lors du passage en OTC, cette dernière peut constater une baisse de prix et/ou une baisse de vente, entrainant une baisse de revenus pour l'entreprise. En effet, certains patients, même les plus fidèles à la marque, préfèrent malgré tout s'orienter vers des alternatives remboursées plutôt que de payer le médicament de marque.

4. Dénigrement envers les génériques et stratégie d'auto générique

Dénigrer les génériques peut s'avérer être une technique efficace, cependant elle est fortement condamnée.
Pour cela, il existe une autorité administrative française indépendante qui lutte contre les pratiques anticoncurrentielles : l'Autorité de la concurrence. Elle peut prendre des décisions, rendre des avis, prononcer des injonctions voire même des sanctions. Le montant des sanctions est proportionnel à la gravité des faits occasionnés.

Plusieurs affaires médiatiques sont connues du grand public, notamment celles du Plavix ® de Sanofi et du Durogésic ® de Johnson and Johnson et Janssen France.

a. Affaire Plavix – Sanofi

En France, le laboratoire Sanofi a été condamné en mai 2013 pour dénigrement des génériques de Plavix ® par l'Autorité compétente. En effet, la firme a dû payer plus de 40 millions d'euros d'amende suite au lancement d'une campagne de dénigrement de ces génériques (clopidogrel). Dans cette dernière, le laboratoire a remis en cause l'efficacité des génériques car le sel de clopidogrel était différent ; et une indication était manquante (faute d'expiration d'un brevet). Cette stratégie avait pour objectif de défendre le médicament princeps Plavix ® et de promouvoir le propre générique de Sanofi (Clopidogrel Winthrop) possédant exactement le même sel.

Cette affaire a eu des répercutions assez importantes : cette désinformation a trompé les soignants. La confiance envers les génériques met longtemps à s'obtenir tandis que la méfiance peut s'installer très rapidement ; ainsi cette campagne a entrainé des réticences envers les génériques : notamment pour les médecins en augmentant considérablement le nombre de mention « non substituable » sur les ordonnances de Plavix ® et pour les pharmaciens en le substituant par son propre générique Clopidogrel Winthrop au désavantage des génériques concurrents.
De plus, ce genre de stratégie, généralement rendue publique, nuit à l'image du secteur de l'industrie pharmaceutique rendant les patients encore plus méfiants vis-à-vis des génériques. (33)

b. Affaire Durogésic – Janssen

La deuxième affaire concerne la sanction envers la filiale française Janssen et sa maison mère américaine Johnson & Johnson d'une somme de 25 millions d'euros pour avoir freiné le développement et retardé la commercialisation du générique du Durogésic ®.

(33) Revue Prescrire. Dénigrer les génériques : efficace… et condamné. oct 2013.

Plusieurs faits lui sont reprochés :

- Janssen s'est rapproché de l'ANSM afin de les dissuader d'accorder le statut de générique aux concurrents du Durogésic ®. Ce fait a retardé l'octroi de ce statut d'un an.
- Le déclenchement de la campagne de dénigrement des génériques de Durogésic ® destinée aux professionnels de santé de ville ou hospitaliers (que ce soit les médecins ou les pharmaciens). Pour ce faire, plus de 300 visiteurs médicaux se sont entretenus avec de nombreuses pharmacies françaises afin de leur propager une idée fausse sur les risques liés à l'utilisation du générique.

Ceci a entrainé des remises en cause et des doutes dans l'esprit de certains concernant l'efficacité et la tolérance de ces derniers.
Cette stratégie a eu pour conséquence de retarder de plusieurs mois la mise sur le marché des génériques en question, entrainant donc un manque à gagner pour les génériqueurs. (34)
En plus de ces conséquences importantes, cela a eu un impact sur les dépenses de l'assurance maladie car Durogésic était donc, de ce fait, plus prescrit que les médicaments génériques avec un taux de pénétration de ces derniers sur le marché très faible.

c. La stratégie de générique son propre médicament de référence

Pour éviter d'être condamné et de payer des amendes suite aux campagnes de dénigrements des génériques ou toute autre forme de pratique anti-concurrentielle, le laboratoire peut décider de devenir son propre génériqueur. C'est le cas de l'exemple vu précédemment avec Sanofi qui a développé son médicament princeps Plavix ®, l'un des médicaments les plus vendus dans le monde, puis le générique du

(34) L'Autorité de la concurrence sanctionne le laboratoire Janssen-Cilag et sa maison mère Johnson & Johnson à hauteur de 25 millions d'euros pour avoir empêché puis limité le développement des médicaments génériques de Durogesic, son médicament princeps.
[Internet]. Autorité de la concurrence. 2017 [cité 16 sept 2020]. Disponible sur : https://www.autoritedelaconcurrence.fr/fr/communiques-de-presse/lautorite-de-la-concurrence-sanctionne-le-laboratoire-janssen-cilag-et-sa

blockbuster : Clopidogrel Winthrop, nom faisant référence au principe actif du médicament et à celui de la filiale générique du groupe. Ceci n'a pas empêché d'autres laboratoires génériqueurs tels que Mylan ou Sandoz de développer leur générique à base du même principe actif clopidogrel mais associé à un autre sel que celui utilisé par Sanofi.

Suite à l'expiration d'un brevet, les génériques arrivent sur le marché et prennent des parts de marché du princeps. De ce fait, la chute des ventes du médicament étant prévisibles, les laboratoires peuvent décider de lancer leur propre générique afin de sauver les volumes de production du princeps dans leur site de fabrication.

Cette stratégie peut se faire de deux manières :

- Soit par le développement de son propre laboratoire générique comme Sanofi avec Winthrop ou Servier avec Biogaran.
- Soit en faisant appel à un génériqueur indépendant où le laboratoire lui cède la licence.

  Les accords avec d'autres laboratoires génériqueurs sont un avantage considérable pour le laboratoire de médicament générique, car, grâce à cet accord, ce laboratoire aura le droit de commercialiser le produit peu de temps avant l'expiration du brevet. En contrepartie de cet atout, le laboratoire génériqueur doit généralement s'approvisionner en principe actif chez le laboratoire princeps.

Ainsi, cette stratégie permet la mise sur le marché de génériques avant l'expiration du brevet princeps, ce qui permet d'avoir accès à un médicament tout aussi efficace et moins cher que la référence, avantageux pour l'assurance maladie. Cependant, cette stratégie peut dissuader et freiner la commercialisation d'autres génériques.

Cette stratégie est très avantageuse pour le laboratoire princeps qui continue de commercialiser son médicament de référence tout en récupérant, grâce à son propre générique, les parts de marché perdues suite à la commercialisation de génériques concurrents.

5. *Influence de la promotion et de la visite médicale*

Il existe deux types de publicités :

- Celle destinée au grand public : cela concerne exclusivement les médicaments non soumis à prescription médicale obligatoire, et non remboursables.
- Celle destinée aux professionnels de santé concernant les médicaments remboursables.

Dans tous les cas, le contrôle de la publicité par l'ANSM se fait à priori et elle délivre un visa GP (Grand Public) ou un visa PM (Publicité Médicale pour les professionnels de santé). (35)

Seules les molécules non génériquées (donc encore protégées par un brevet) sont au cœur de cette stratégie. En effet, les laboratoires princeps ne dépensent pas d'argent dans la promotion de médicaments qui sont par la suite substitués par un générique lors de la délivrance en pharmacie d'officine.
Ces laboratoires vont ainsi orienter stratégiquement les visiteurs médicaux vers des professionnels de santé, notamment vers des leaders d'opinions qui sont des individus qui, de par leur notoriété et leur expertise, sont susceptibles d'influencer les opinions de leurs pairs. (36)

De plus, les médecins concernés, s'ils sont sensibles aux messages passés lors de la visite médicale, prescrivent en dehors du répertoire des génériques, empêchant l'exercice du droit de substitution par les pharmaciens d'officine.

Cependant, la réglementation de la promotion est très renforcée ; les visiteurs médicaux ne peuvent pas dire n'importe quoi au sujet des médicaments et des produits de santé. Le CSP définit la publicité pour les médicaments à usage humain comme étant « *toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la*

(35) Modalités de contrôle de la publicité - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/modalites-encadrant-les-demandes-de-visa-de-publicite-pour-les-medicaments-gp-pm
(36) Leader d'opinion - Définition du glossaire [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur : https://www.e-marketing.fr/Definitions-Glossaire/Leader-opinion-239617.htm

consommation de ces médicaments, à l'exception de l'information dispensée, dans le cadre de leurs fonctions, par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur. » (art L. 5122-1 du Code de la Santé Publique).
De plus, elle « *ne doit pas être trompeuse ni porter atteinte à la protection de la santé publique. Elle doit présenter le médicament ou produit de façon objective et favoriser son bon usage. Elle doit respecter les dispositions de l'autorisation de mise sur le marché ainsi que les stratégies thérapeutiques recommandées par la Haute Autorité de santé*. » (art. L. 5122-2 du Code de la Santé Publique). (37)

Ainsi, l'information délivrée aux professionnels de santé doit être de qualité et authentique. La visite médicale ne doit pas être réalisée dans le but de dénigrer les génériques et de pousser les médecins à prescrire des molécules hors du répertoire des génériques ou non génériquées. Rappelons que le but ultime de cette visite auprès des professionnels de santé est de promouvoir le médicament remboursable, d'en assurer le bon usage et d'apporter des informations pharmaco-thérapeutiques et réglementaires. (38)

A savoir que l'ANSM veille à ce que le droit de substitution ne soit pas contesté par une publicité ; de plus la publicité d'un médicament générique ne doit pas mettre en exergue de divergences entre médicaments génériques et/ou avec le médicament d'origine, qui contrerait la bioéquivalence reconnue entre les produits. (39)

Ainsi, nous avons pu voir les différentes stratégies des laboratoires de médicaments princeps mises en place pour freiner le développement ou la commercialisation des médicaments génériques, permettant donc de retarder l'arrivée des génériques sur le marché voire d'éviter qu'ils prennent leur part de marché. Une autre contrainte

(37) Chapitre II : Publicité (Articles L5122-1 à L5122-16) - Légifrance [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006689929/2000-06-22/
(38) Description de la régulation de la promotion des produits de santé - 2013.
(39) Le contrôle des médicaments génériques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur : https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-controle-des-medicaments-generiques/(offset)/4

rencontrée pour les laboratoires génériqueurs est la primo prescription hospitalière généralement au profit des médicaments de référence (E).

E. Primo prescription hospitalière en faveur des médicaments d'origine

Le marché hospitalier est différent du marché officinal : en effet, l'achat de médicaments fait suite à un appel d'offre auprès de fabricants, ainsi l'établissement hospitalier choisira le médicament qu'elle jugera le plus approprié en termes de coût, de qualité, de sécurité et d'approvisionnement (très efficient pour l'hôpital).

Généralement, les médicaments achetés par ces établissements sont des princeps encore sous brevet donc non génériquables. Ainsi, les médecins hospitaliers débutent des traitements par la prescription de spécialités princeps qui sera ensuite prolongée et renouvelée par leur médecin traitant puis délivrée en officine de ville sans qu'aucune modification n'y soit apportée ; la primo prescription hospitalière influence donc la consommation et la prescription de médicaments en ville, généralement en faveur des médicaments d'origine encore sous brevet, ce qui rend très difficile la substitution. Ainsi, les laboratoires princeps ont tout intérêt à proposer aux établissements hospitaliers des prix attractifs voire plus compétitifs par rapport aux laboratoires génériqueurs permettant la sélection de leur offre : l'établissement de santé s'assure donc de rester dans son budget prévisionnel annuel tandis que les laboratoires princeps prennent de réelles parts de marché en influençant la primo-prescription des médecins hospitaliers et indirectement les renouvellements en ville.

Dans cette partie, nous avons donc pu observer que la mise sur le marché des médicaments génériques est très compliquée pour les laboratoires en question, voyant même parfois leur commercialisation retardée à cause des laboratoires de médicaments princeps. Ces derniers ne sont pas les seuls responsables de la faible part de marché de ces produits ; en effet, les patients sont souvent plus réticents voire méfiants vis-à-vis de ces spécialités. Cette notion fait l'objet de la partie II.
Il est donc du rôle des professionnels de santé d'ouvrir le dialogue avec leur patientèle afin de les rassurer, cette partie sera détaillée plus tard dans la partie III.

II. Les raisons de la réticence du grand public vis-à-vis du médicament générique

Malgré une politique incitative en faveur des génériques, la population reste méfiante vis-à-vis de ces derniers.
En effet, si certains patients ne voient pas d'inconvénients à ce que leur médicament soit substitué par des génériques ; pour d'autres, des doutes et des réticences persistent. C'est donc le rôle des professionnels de santé et notamment des pharmaciens de les informer et de les rassurer sur leur méfiance pouvant avoir un impact positif sur l'observance. (40) Ainsi un effort de pédagogie est fortement conseillé auprès des médecins et pharmaciens afin que la substitution des médicaments princeps se déroule dans de bonnes conditions.

A noter que certains médecins ne sont pas forcément en faveur de ces médicaments ; en effet le corps médical peut également douter de l'efficacité de ces médicaments, pouvant impacter le jugement du patient sur ce sujet. En outre, certains médecins ne se privent pas de la mention « non substituable » qui est généralement utilisée à outrance ou encore de la prescription de médicament en dehors du répertoire évitant ainsi toute substitution.
Les raisons de l'utilisation de la mention « non substituable », problématique pour la substitution ensuite par le pharmacien peuvent être : la pression du patient à vouloir le médicament princeps, le manque de temps pour informer le patient sur les bénéfices du médicament générique, la conviction du médecin lui-même à ce sujet etc.

Ainsi, après de longues années de croissance, le marché des médicaments génériques fait face à un essoufflement en lien avec un manque de confiance de la part des patients qui se posent de nombreuses questions, notamment sur leur efficacité (A), leur qualité (B), leur sécurité vis-à-vis des effets indésirables (C), la délocalisation des usines de fabrication (D), les raisons du faible prix (E), la remise en

(40) DICOM_Jocelyne.M, DICOM_Jocelyne.M. Prescrire et dispenser les médicaments génériques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 21 sept 2020].
Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/prescrire-et-dispenser-les-medicaments-generiques

question des essais de bioéquivalence (F), le manque d'informations sur ces spécialités (G) mais encore sur l'effet nocebo (H).

A. Sont-ils aussi efficaces ?

Rappelons qu'un médicament générique a la même composition en principe actif que le médicament d'origine. Néanmoins, les excipients, ayant un rôle protecteur et donnant la forme pharmaceutique au médicament, peuvent être différents de ceux utilisés lors de la fabrication du médicament princeps, ceci pouvant modifier la présentation du médicament, son goût, etc. Ces modifications de forme pharmaceutique, de goût ou encore de couleur peuvent susciter de la méfiance et troubler les patients ; sans pour autant en altérer son efficacité. Ainsi, la composition en excipients peut varier sans pour autant affecter la bioéquivalence, qui est une preuve à fournir dans le dossier d'AMM d'un générique. De ce fait, un médicament princeps sous la forme d'un comprimé vert peut être généricué en un médicament générique de couleur violet, même si toutefois les laboratoires essayent de développer un médicament générique d'aspect quasiment identique à celui du médicament princeps afin d'éviter toute confusion.

A noter que certains excipients dits « à effet notoire » peuvent provoquer des réactions inattendues. C'est le cas par exemple avec l'amidon de blé entrainant des réactions cutanées en cas d'allergie au gluten, ou encore l'huile d'arachide contre indiquée chez les personnes allergiques à l'arachide entrainant des risques d'urticaire ou de choc anaphylactique. Toutefois, la présence de ce type d'excipients concerne aussi bien les médicaments princeps que génériques, mais la période d'exclusivité commerciale entre sa commercialisation et l'arrivée des génériques permet généralement d'obtenir et fabriquer un médicament générique bien toléré par la grande majorité de la population.
A noter que la présence ou non de ce type d'excipients est indiquée dans le répertoire des génériques pour toutes les spécialités (que ce soit pour les médicaments génériques que pour les princeps).
De plus, ce changement d'excipients entre le médicament princeps et générique est généralement une volonté du laboratoire générique afin de remplacer les excipients à effets notoires du médicament princeps dans la formule permettant de diminuer la

survenue d'effets indésirables probables et donc d'améliorer la tolérance et donc l'observance du traitement.

Il existe des rumeurs concernant une moindre quantité de principe actif. Or, cette pratique est interdite par la réglementation. Un médicament générique doit prouver sa bioéquivalence thérapeutique avec le médicament de référence, la libération et la qualité du principe actif sont les mêmes pour les deux médicaments. Il n'est donc pas nécessaire de mener des essais cliniques comme pour le médicament de référence, les principes actifs étant les mêmes.

De plus, certains remettent en question les essais de bioéquivalence car, pour la plupart, ils sont réalisés à l'étranger notamment en Inde, Amérique du Nord ou Afrique du Sud. L'ANSM a un rôle de police sanitaire et peut sanctionner si elle s'aperçoit d'un quelconque manquement à la réglementation. La qualité et la fiabilité des données de ces essais est très importante. C'est pourquoi, l'Agence inspecte environ 10 à 20 essais de bioéquivalence par an en mettant le doigt sur les sites de plus à risque, conduisant parfois à invalider les résultats des essais ou à arrêter les procédures d'AMM des médicaments génériques. (41)
C'est le cas, par exemple en 2015, où l'ANSM a mis en exergue des irrégularités portant sur les électrocardiogrammes (ECG) associés aux dossiers d'étude de bioéquivalence réalisés entre 2008 et 2014 sur le site GSK Biosciences en Inde. Même si les ECG ne sont pas des données indispensables à la preuve de bioéquivalence car ce sont des données de suivi de la santé des patients lors des essais, cela reflète une négligence et un manque de respect de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Ceci a donc entrainé une invalidation des études et une suspension des AMM de plusieurs médicaments génériques commercialisés en France, comme par exemple Escitalopram Abbott ou Desloratadine Zydus. Cependant, il est utile de préciser qu'aucun risque avéré pour la santé humaine et aucun manque d'efficacité n'a été prouvé pour ces produits. (42)

(41) Questions / réponses : médicaments génériques, lever l'opacité. 2012.
(42) La Commission européenne confirme la suspension des AMM de spécialités dont les essais de bioéquivalence ont été réalisés par la société GVK Biosciences - Point d'information
- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet].
[cité 21 sept 2020]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-dinformation-Points-d-information/La-Commission-europeenne-confirme-la-suspension-des-

Comme vu précédemment avec la notion d'auto-générique, il se peut qu'un générique soit strictement identique au médicament princeps dès lors qu'il est issu du même laboratoire. En effet, le laboratoire ayant commercialisé le médicament d'origine peut mettre sur le marché son propre générique.

Pour illustrer ces rumeurs de manque d'efficacité, l'Assurance Maladie a mené une étude afin de comparer l'efficacité du princeps d'un médicament anti-cholestérolémiant de référence très prescrit à celle de ses génériques : la Simvastatine 20mg (Zocor ®). Cette étude a été menée chez environ 100 000 patients, âgés de 40 à 79 ans ; leur traitement ayant été initié chez le médecin généraliste ; ces patients ont été suivi pendant près de 2 ans. Les critères jugeant l'efficacité ont été les mêmes pour les médicaments génériques et les princeps, à savoir la survenue :

- D'un décès
- D'un infarctus
- D'un accident vasculaire cérébrale

Cette étude confirme qu'il n'existe pas de différence d'efficacité constatée entre le médicament princeps et les génériques de la Simvastatine 20mg en termes de préventions des évènements cardiovasculaires graves (infarctus ou AVC) et des décès. (43)

Une autre étude menée en 2011 comparait l'efficacité du médicament princeps et des génériques de la Warfarine, médicament à marge thérapeutique étroite. Elle incluait au total 40 000 patients, ayant été randomisés ou non. Les résultats ont été similaires entre les deux types de médicaments : le temps dans la plage thérapeutique, le nombre d'accidents thromboemboliques et de complications hémorragiques ont été identiques avant et après la substitution par le médicament générique.

AMM-de-specialites-dont-les-essais-de-bioequivalence-ont-ete-realises-par-la-societe-GVKBiosciences-Point-d-information

(43) CNAM: Comparaison de l'efficacité d'un médicament générique et d'un princeps : l'exemple d'un médicament très fréquemment prescrit, la simvastatine 20 mg.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/06062012_DP_etude_simvastatine_vdef2.pdf

Ainsi cela conforte l'idée que les médicaments génériques, même pour ceux à marges thérapeutiques étroites, sont aussi sûrs et efficaces que les médicaments princeps de référence. (44)

B. Un défaut de qualité en relation avec un faible prix

Certains pourraient penser que les médicaments génériques sont aux médicaments ce que les œufs de lump sont au caviar. Or cette idée est fausse.

Pour garantir la qualité d'un générique, ce dernier est contrôlé tout au long de son cycle de vie : durant la phase de production, d'AMM (où son octroi se fait après vérification de la qualité, la sécurité et l'efficacité), de commercialisation et pendant son utilisation.

La qualité des médicaments génériques commercialisés est contrôlée via des analyses physico-chimiques : absence de résidus toxiques, absence de risque infectieux, modalités de conservation et propriétés organoleptiques.

De plus, il existe des contrôles et inspections afin de garantir la qualité de ces médicaments. L'ANSM réalise chaque année entre 600 et 800 contrôles de qualité de fabrication des médicaments génériques, et procède à environ 200 inspections d'établissements pharmaceutiques en France mais également à l'étranger. (45)

A titre d'exemple, l'AFSSAPS (depuis 2012 : ANSM), entre 1999 et 2006, a réalisé de nombreux contrôles entre médicaments princeps (349) et génériques (1309) : de non-conformités s'élevant de 6 à 9% ont été relevées, concernant majoritairement des caractères organoleptiques, jugés comme non significatifs. (46)

(44) Dentali F, Donadini MP, Clark N, Crowther MA, Garcia D, Hylek E, et al. Brand name versus generic warfarin: a systematic review of the literature. Pharmacotherapy. avr 2011.

(45) L'inspection - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/documents/reference/syntheses-des-campagnes-dinspection

(46) Contrôles en laboratoire des génériques – afssaps – 2006

La qualité et la sécurité des médicaments génériques sont assurées avec les mêmes moyens que les médicaments d'origine (47) , en effet :

- Les fabricants et exploitants de médicaments génériques ou princeps sont autorisés par l'ANSM en tant qu'établissement pharmaceutique répondant ainsi aux mêmes exigences de fabrication et de contrôles. Leurs fabrications doivent donc respecter les règles de BPF européennes, mais également le dossier d'AMM qui doit être mis à jour régulièrement suivant l'évolution des connaissances scientifiques.
- La pharmacovigilance est appliquée pour tous types de médicaments disposant d'une AMM, qu'ils s'agissent de médicaments d'origine ou de princeps. Ce système permet de recueillir et d'évaluer scientifiquement les effets indésirables des médicaments afin de prévenir et/ou réduire leurs risques de survenue.
- Les contrôles des produits finis ou de matières premières (substance active ou excipient) se réalisent de la même manière.
- Les inspections / audits ont lieu à toutes les phases du cycle de vie du médicament, de la fabrication des matières premières ou du médicament, en passant par les essais cliniques (ou essai de bioéquivalence pour les génériques).

C. Un plus grand nombre d'effets indésirables lors d'un changement d'excipient

1. L'exemple de l'affaire du Levothyrox ®

L'affaire la plus connue est celle du Levothyrox ® datant de 2017 où le laboratoire Merck commercialise une nouvelle formule de son médicament phare suite à une demande de l'ANSM.

Ce médicament est indiqué dans le traitement des troubles de la thyroïde afin de supplémenter le corps en thyroxine qui n'est plus produite en quantité suffisante par la thyroïde. Il est prescrit à plus de 2 millions de personnes en France.

(47) Qualité et sécurité des médicaments : les obligations - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/documents/reference/syntheses-des-campagnes-dinspection/syntheses-dinspection-des-etablissements-pharmaceutiques-exploitants-distributeurs-etc

Dans cette nouvelle formule, le principe actif appelé L-thyroxine reste identique, seul un excipient a été modifié : le mannitol remplace le lactose.
Ce changement a été demandé par l'ANSM afin de garantir une meilleure stabilité de la teneur en lévothyroxine dans le temps. En effet, le lactose pouvait entrainer des modifications de teneur en principe actif lors de la conservation. A noter que cette variation ne change en rien l'efficacité et le profil de tolérance du produit.

Cependant, avec cette nouvelle formule, des dizaines de milliers de patients se sont plaints d'effets secondaires inquiétants de type fatigue, maux de tête ou encore dépression. Or l'ANSM affirme que le mannitol est présent à faible dose dans les comprimés et donc qu'il est inoffensif pour les malades.
L'ancienne formule a été remise à disposition en petite quantité dans les pharmacies sous le nom Euthyrox ® pour un temps limité afin de permettre aux professionnels de santé ainsi qu'aux patients d'anticiper et d'envisager le remplacement de cette spécialité par une autre : l'arrêt de commercialisation étant prévu initialement en septembre 2020, il a été repoussé à courant 2021 en raison de la crise sanitaire.

2. Les génériques entrainent-ils plus d'effets indésirables ?

Certains patients pensent que la modification d'un seul excipient peut altérer la qualité et l'efficacité d'un médicament, notamment les médicaments génériques. Ceci entrainant une mauvaise presse aux médicaments génériques qui seraient plus problématiques que le médicament princeps.

Or, comme vu précédemment, un excipient n'a pas d'activité thérapeutique à proprement parler, ce sont des véhicules ou adjuvants servant à faciliter l'administration du médicament, améliorant le goût, la conservation ou l'aspect.
Le risque d'avoir un effet indésirable suite à la prise d'un médicament générique n'est pas plus important qu'avec un médicament princeps. Cependant, comme les excipients peuvent être différents, il est possible qu'un patient tolère mieux le médicament princeps que le médicament générique, ou inversement.

Les autorités compétentes suivent systématiquement de très près les effets indésirables d'un médicament (générique ou princeps) via le système de pharmacovigilance.
Elle repose sur le signalement, sans délai, par les professionnels de santé ou parfois les patients, des effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament.
Généralement, cette déclaration se fait dans les premières années de commercialisation d'un médicament car nous sommes plus attentifs à la survenue d'effets indésirables pour un nouveau médicament que pour un médicament ancien.

Les titulaires d'AMM doivent fournir à l'ANSM un rapport périodique actualisé de pharmacovigilance, autrement dit un PSUR (Periodic Safety Update Report) rassemblant et analysant les effets indésirables provoqués par un médicament.
Ce rapport n'est à transmettre que sur demande des autorités compétentes pour un médicament préoccupant, ou pour un octroi d'AMM.
L'ANSM l'évalue afin de déterminer si les risques (nouveaux et anciens) engendrés par les médicaments ont un impact sur la balance bénéfice – risque du médicament en question. (47) Ce PSUR comporte :

- Un résumé des informations sur les bénéfices et les risques liés au médicament
- Une évaluation scientifique du rapport bénéfice – risque ;
- Les informations concernant le volume de ventes du médicament, le volume des prescriptions, et une estimation de la population exposée au médicament.

La déclaration des effets indésirables est identique pour le médicament générique que pour le produit de référence.

D. Une délocalisation des usines de fabrication : le choix de l'économie au détriment de la santé ?

La délocalisation des sites de production des médicaments, qu'ils soient génériques ou princeps, n'est pas très appréciée par le grand public, soucieux d'une altération de

(47) Qualité et sécurité des médicaments : les obligations - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/documents/reference/syntheses-des-campagnes-dinspection/syntheses-dinspection-des-etablissements-pharmaceutiques-exploitants-distributeurs-etc

la qualité du produit. En raison de la mondialisation, les médicaments, génériques comme princeps, se retrouvent fabriqués dans un pays tiers.

En effet, les médicaments sont majoritairement fabriqués en dehors de la France et de l'Union Européenne, car les coûts de production sont nettement inférieurs. Cependant ils sont tenus de respecter les mêmes conditions de fabrication des médicaments en suivant les mêmes textes de référence qu'en Europe, à savoir les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).
L'application de ces textes n'est pas toujours aisée, le maintien de la qualité des produits est plus difficile à assurer. C'est pourquoi, les autorités déploient des mesures importantes afin d'inspecter les sites de production (dosage des principes actifs, pureté des produits, notices, étiquetage, etc).

Il faut savoir que l'industrie de la santé est l'une des plus contrôlées au monde ; le risque de défaut de fabrication ou de qualité suivant le médicament et l'origine de celui-ci reste donc minime.

Tous les sites de fabrication de produits finis sont ainsi inspectés par une autorité compétente. Deux possibilités s'offrent à eux :

- Les autorités délivreront un certificat de conformité aux BPF si les résultats de l'inspection sont satisfaisants
- Le cas échéant, sans ce certificat, le site ne pourra plus être autorisé à fabriquer des médicaments.

Il est également nécessaire de faire des audits de qualité sur les sites de fabrication utilisant la substance active ou des matières premières.

La délocalisation des usines de production pose également un problème de pénuries car les médicaments seront vendus en priorités aux pays où les médicaments sont les plus chers afin de garantir une meilleure rentabilité.

E. Prix faible et remise en question de la sécurité des patients

Comme vu précédemment dans la partie I, le prix du médicament générique est environ 30% moins cher que celui de référence. Cette baisse de prix peut s'expliquer par le fait que le médicament générique exploite une molécule déjà existante dont le brevet a déjà expiré, les études de R&D ne sont donc pas à réaliser et les coûts sont amortis.
Les médicaments génériques peuvent donc être proposés à des prix de ventes inférieurs mais en ayant des niveaux d'efficacité, de qualité et de sécurité identiques.

Les patients peuvent penser qu'un médicament plus cher est synonyme d'une plus grande efficacité, et voient donc les génériques comme un médicament « discount » de second choix. (48)
Cette méfiance vis-à-vis des génériques conforte l'idée que le grand public manque d'informations concernant ces derniers ; il est donc nécessaire que les professionnels de santé (médecin ou pharmacien) leur apportent des réponses à leurs questions.

De plus, les effets indésirables des médicaments sont rapportés plus fréquemment durant les premières années de commercialisation. Cependant, lorsqu'un médicament générique peut être commercialisé, le médicament princeps l'est déjà depuis 10 voire 15 ans ; ainsi de nombreux signalement d'effets indésirables ont déjà pu être enregistrés. (49)

F. Remise en cause des essais de bioéquivalence : non-implication des malades

Certaines personnes pourraient se dire que le protocole des essais de bioéquivalence n'inclut pas les personnes malades, ce qui est vrai comme nous avons pu le voir précédemment dans la première partie de cette thèse, dans la section B (Etudes à mener pour l'octroi de l'AMM d'un médicament générique). Cependant, ceci est

(48) Netgen. Le coût, ce n'est pas tout…à propos des médicaments génériques [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur : https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-524/Le-cout-ce-n-est-pas-tout-a-propos-des-medicaments-generiques
(49) Thèse « les génériques au comptoir : qu'en pensent les patients ? » [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02158809/document

justifié : en effet, le protocole d'un essai de bioéquivalence est décrit dans une ligne directrice de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) « *Guideline on the investigation of bioequivalence* » où le médicament est administré à jeun en une seule dose chez le volontaire sain.
Le but de ce protocole standardisé est d'éviter toute source de variabilité extérieure (autre que la formulation du médicament) permettant ainsi d'obtenir un groupe de sujets homogènes en termes d'âge, sexe, corpulence etc.
De ce fait, une fois que la conclusion de l'essai de bioéquivalence est déterminée, celle-ci peut être étendue à la population générale (y compris les malades).

En effet, imaginons que cette étude de bioéquivalence réalisée chez des patients malades ne démontre pas que les deux formulations (générique et référence) soient équivalentes ; ceci peut être dû soit à la formulation en elle-même, soit à la variabilité interindividuelle des états pathologiques des patients inclus dans l'étude. C'est donc pour cela que le protocole de ces études est standardisé afin de minimiser tous les biais possibles et qu'une bio-inéquivalence ne soit liée qu'à la formulation et non pas à d'autres facteurs externes. (4)

G. Le manque d'information sur les médicaments génériques freine leur acceptabilité

En plus des activités d'évaluation, de contrôle et d'inspection, l'ANSM tente de véhiculer plus d'informations auprès des patients et des professionnels de santé afin d'instaurer un climat de confiance et de transparence vis-à-vis des médicaments génériques, dans le but d'informer et de rassurer les utilisateurs sur ces médicaments méconnus du grand public, souvent sujets de nombreuses idées reçues. (41)

Généralement, l'intérêt des médicaments génériques est présenté à la population générale comme une mesure à visée uniquement économique. Cette information est juste mais n'est pas représentative de tous les bénéfices engendrés par les

(4) ANSM. Les médicaments génériques : des médicaments à part entière [Internet]. 2012. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-generiques
(41) Questions / réponses : médicaments génériques, lever l'opacité. 2012.

médicaments génériques, qui permettent, entre autres, le financement d'autres innovations thérapeutiques grâce aux économies. Pour la population, le fait d'être traité par un médicament à plus faible prix, renforce les réticences laissant suspecter un manque de qualité du médicament, car généralement le grand public pense que la valeur des biens peut s'estimer grâce à son prix. (29)

Pour changer le regard des français qui s'interrogent encore sur les médicaments génériques, le ministère de la santé a lancé une campagne grand public d'information en faveur de ces médicaments intitulée « Devenir générique, ça se mérite » en 2016, en partenariat avec la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et l'ANSM. Cette dernière était très attendue par le GEMME, l'association GEnérique Même MEdicament, car elle permettait de renforcer l'adhésion et la confiance des patients et professionnels de santé sur le médicament générique via des spots publicitaires à la télévision et la radio, des affiches publicitaires en pharmacie ou encore via les médias, tout en leur apportant une information claire et précise. (50)

Figure 9: Slogan de la campagne "Devenir générique, ça se mérité"

D'après cette campagne, il est indiqué que huit français sur dix utilisent les médicaments génériques dont 93% qui en sont satisfaits ; il en est de même chez les

(29) Évaluation de la politique française des médicaments génériques - IGAS - 2012.pdf [Internet]. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur : http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2014/12/Rapport-IGAS-09-2012.pdf

(50) Dossier de presse - Campagne Médicaments génériques - 27 septembre 2016 [Internet]. [cité 18 août 2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dp_medicaments_generiques.pdf

médecins. Cette satisfaction est encore plus grande chez les pharmaciens où on constate un pourcentage de 99%.

Pour sensibiliser les français, cette campagne utilise divers supports d'informations, comme par exemple :

- Des vidéos pédagogiques concernant les médicaments génériques répondant à différentes questions comme « qu'est-ce qu'un médicament générique ? », « comment sont-ils contrôlés ? », « pourquoi les utiliser ? ».
- Un espace d'échange pour le grand public mais aussi pour les professionnels de santé où chacun peut poser ses questions à des experts.
- Ou encore des spots radios donnant la parole aux experts et professionnels de santé, répondant aux interrogations de la population.

H. Effet nocebo

Cet effet correspond à des effets indésirables observés lors de la prise d'un médicament qui ne sont pas la conséquence des propriétés intrinsèques de celui-ci, mais plutôt du fruit de la perception subjective que le patient se fait de son traitement. (29) A l'inverse de l'effet placebo qui soulage, l'effet psychologique lié à l'administration d'une substance peut être dommageable pour le malade (effet nocebo). Ceci étant lié à la perception négative du patient ou à un effet redouté, entrainant ainsi une efficacité moindre et la survenue d'effets indésirables augmentée.

Cet effet nocebo est très présent dans le contexte des médicaments génériques : en effet, le médicament princeps étant substitué par un autre médicament moins cher que le médicament prescrit sur l'ordonnance, les patients ressentent une efficacité du médicament plus faible induit par la perception d'un médicament discount et augmente le risque d'effets indésirables « imaginaires ». Pour eux, le médicament générique a juste une valeur économique, donc il est forcément de moins bonne qualité.

(29) Évaluation de la politique française des médicaments génériques - IGAS - 2012.pdf [Internet]. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur : http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2014/12/Rapport-IGAS-09-2012.pdf

Ces effets peuvent être influencés par beaucoup d'autres choses également telles que la taille du médicament (plus il sera petit et facile à avaler, moins il sera efficace), la voie d'administration (une prise par voie orale pour traiter la migraine induit plutôt des effets placebo) ou encore la nature de l'information (en fonction des mots utilisés par exemple).

Ainsi, de nombreuses fausses idées persistent dans l'esprit de certaines personnes concernant l'efficacité, la sécurité et la qualité d'un médicament générique, mais également sur le problème de délocalisation des usines de production.

Or, du fait de leur respect des exigences, les médicaments génériques sont aussi sûrs, efficaces et de qualité équivalente aux médicaments princeps. Cette méfiance sur ces produits résulte d'un manque d'information des patients ; il est donc essentiel que les professionnels de santé jouent un rôle d'informateur afin de répondre aux interrogations et rassurer le grand public sur les médicaments génériques. Ce sera donc le sujet de la troisième partie ci-après.

III. Comment rassurer les patients encore méfiants vis-à-vis des génériques ?

Trois acteurs principaux sont au cœur du système de santé et de la politique des médicaments génériques : les prescripteurs, les pharmaciens et les patients.

Pour rassurer les patients encore méfiants, il est nécessaire d'informer le patient sur ces médicaments pour qu'il ait une information exacte (A). Dans une deuxième sous-partie (B), on rappellera les contrôles et inspections réalisés afin de garantir la qualité, sécurité et efficacité du produit pouvant aider le patient à avoir confiance en ces produits, et pour finir avec un bref rappel des obligations de l'exploitant de médicaments génériques (C).

A. Divers moyens et supports pour s'informer

Pour que les patients soient informés sur ces spécialités, différents moyens peuvent être envisagés, notamment par le biais de la publicité (1.) mais également directement auprès des professionnels de santé (2.).

1. Rôle de la publicité

La campagne nationale « Devenir générique, ça se mérite », ayant pour objectif d'améliorer les connaissances sur les médicaments génériques, a permis de mettre à disposition différents outils de communication autant ludiques que pédagogiques (51) :

- Des spots télévisés
- Des spots radio
- Un forum d'échange et d'information sur le site medicament.gouv.fr
- Des affiches publicitaires présentes dans les officines retraçant les points importants à retenir sur les génériques et mettant en exergue leurs atouts

(51) Campagne nationale sur le générique : des spots TV, radio et affiches dans les officines - 27/09/2016 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet] [cité 23 sept 2020]. Disponible sur : https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/160927-campagne-nationale-sur-le-generique-des-spots-tv-radio-et-affiches-dans-les-officines.html

Figure 10: Exemple de visuel presse à disposition du grand public (50)

2. *Intervention des professionnels de santé*

Les médecins et pharmaciens d'officine ont des rôles à jouer afin de rassurer la population concernant les idées fausses et reçues des médicaments génériques. Le but est de sensibiliser le grand public sur leurs atouts majeurs et les rassurer quant à leur efficacité, qualité et sécurité. En effet, les professionnels de santé sont au contact direct et rapproché des patients, ils entretiennent une relation avec ces derniers, ainsi ils pourront argumenter leur propos en fonction de chaque cas.

Ainsi, nous aborderons les différentes parties prenantes, à savoir le rôle des médecins (a) ainsi que celui des pharmaciens d'officine (b), puis l'utilité du dialogue soignant – soigné (c).

(50) Dossier de presse - Campagne Médicaments génériques - 27 septembre 2016 [Internet]. [cité 18 août 2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dp_medicaments_generiques.pdf

a. Les médecins, rôle central pour véhiculer une information claire auprès des patients

Tout d'abord, en prescrivant le médicament en DCI (devenue obligatoire en 2015), le médecin fait le choix d'une molécule et donc d'un mécanisme d'action et non d'une marque. Ainsi cela correspond aux besoins médicaux du patient en facilitant la substitution, puisque le pharmacien choisit ensuite le médicament le mieux adapté à la situation.
Ceci permet de renseigner sur l'ordonnance le vrai nom scientifique du médicament, sans y indiquer le nom du princeps ; permettant d'éviter que les patients les réclame en pharmacie d'officine lors de la délivrance. Cette prescription en DCI est aussi une mesure permettant d'éviter toute confusion entre les médicaments : en effet, le patient retrouve le même nom de médicament entre son ordonnance et la boite de médicament. (40)

De plus, le remplacement du médicament princeps habituel du patient par son générique nécessite une explication de la part du prescripteur, voire un véritable travail pédagogique. Le but étant de rassurer son patient sur l'efficacité thérapeutique du médicament générique et que ce dernier se sente en confiance pour ensuite adhérer au traitement et être observant dans ses prises médicamenteuses.

Il existe un outil permettant d'aider les médecins à la prescription de génériques : l'application E-mémo Génériques. C'est une application mobile et gratuite, destinée aux professionnels de santé, en ville comme à l'hôpital, permettant de faciliter la prescription des médicaments génériques notamment en vérifiant si une molécule est inscrite au répertoire des génériques : E-mémo Génériques. Lancée en 2017 par l'Assurance Maladie, en partenariat avec le ministère de la Santé et l'ANSM ; elle compte désormais plus de 220 molécules parmi les classes thérapeutiques les plus remboursées en ville. Elle dispose d'un contenu adapté à la pratique du médecin libéral ou hospitalier et propose un moteur de recherche intuitif permettant de trouver

(40) DICOM_Jocelyne.M, DICOM_Jocelyne.M. Prescrire et dispenser les médicaments génériques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 21 sept 2020].
Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/prescrire-et-dispenser-les-medicaments-generiques

rapidement une information notamment en suggérant des noms de molécules pendant la saisie. (52)
Simple et pratique, cette application permet ainsi d'aider à la progression de la prescription des médicaments génériques.

b. L'information auprès des pharmaciens d'officine

Lors de la délivrance, le pharmacien peut ainsi dispenser un générique qui aura la forme la plus adaptée au patient suivant le goût du médicament, les allergies du patient (notamment en regardant les excipients à effets notoires).
La différence d'excipients entre le médicament princeps et le générique peut être d'un grand intérêt pour les patients allergiques ; en effet dans certains cas, le générique ne présente pas d'excipient à effet notoire contrairement à son médicament d'origine ; ceci est donc une opportunité pour ces patients intolérants. Pour aider à l'identification des excipients à effet notoire, le pharmacien d'officine pourra utiliser le répertoire des génériques disponible sur le site de l'ANSM ou encore le site du Vidal.

c. Dialoguer avec les patients

De plus, certains patients peuvent faire part, auprès de leur médecin ou pharmacien, leur méfiance ou réticence quant à la prise de médicaments génériques ; il est donc nécessaire pour les professionnels de santé de prendre le temps de rassurer et expliquer la différence entre ces deux médicaments tout en exposant l'absence d'impact sur l'efficacité, la qualité et la sécurité d'emploi du traitement. Ouvrir le dialogue avec les patients peut ainsi permettre de répondre à leurs questions, changer leurs opinions sur les médicaments génériques, et ainsi favoriser l'acceptabilité de la prescription d'un générique et donc, *in fine*, l'observance des patients sur leurs traitements.

(52) Nouveau : E-mémo Génériques, l'appli qui facilite la prescription des médicaments génériques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 25 sept 2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/nouveau-e-memo-generiques-l-appli-qui-facilite-la-prescription-des-medicaments

La relation soignant – soigné est très importante dans la qualité de la conduite thérapeutique ainsi que son efficacité. Pour que cette relation soit réussie, il faut une confiance mutuelle entre les deux parties tout en faisant participer activement le patient dans la stratégie thérapeutique. Ceci permet une meilleure acceptabilité et observance dans le traitement.

Il est recommandé de faire le point sur les doutes autour des médicaments génériques (53) :

- Rappeler que les génériques sont des médicaments fabriqués dans les mêmes conditions que les princeps, en respectant les BPF ; et sont soumis aux mêmes contrôles que tout autre médicament ;
- Rassurer sur le fait que la différence de prix entre le médicament d'origine et le princeps ne fait pas de ces derniers des médicaments « discount », que la qualité n'y est pas remise en cause ; justifier également cette dernière en expliquant synthétiquement les étapes de développement du générique ;
- Expliquer que tout médicament est susceptible de provoquer des effets indésirables, qu'il peut contenir des excipients à effets notoires. Ainsi, ne pas croire que tout générique contient des excipients pouvant entrainer des allergies ou intolérances ; mais plutôt mettre en avant la possibilité de trouver, parmi ces génériques, un médicament ne contenant pas d'excipient à effets notoires auquel cette personne est allergique. Il est donc important que les patients indiquent leur allergie aux divers professionnels de santé (médecin, pharmacien, autres praticiens libéraux ou hospitaliers) ;
- Rassurer sur l'efficacité similaire entre le médicament d'origine et le générique en l'illustrant avec des études réalisées.

Évidemment, tout professionnel de santé ne doit pas convaincre le patient à tout prix, ce dernier ne doit pas se sentir pris au piège ; il faut donc échanger avec lui en lui apportant de véritables arguments pouvant lui faire changer d'avis sur les génériques, ou même s'il a eu une mauvaise expérience avec les génériques, lui proposer de recommencer dans de bonnes conditions.

(53) Dialogue avec le patient [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/presciption-prise-charge/medicaments-generiques/dialogue-patient

Il peut être intéressant également de rappeler les contrôles, inspections et obligations du laboratoire de médicament générique, au même titre que ceux du médicament de référence.

B. Rappel des contrôles des médicaments génériques lors de leur fabrication et commercialisation

1. Contrôles réalisés par l'ANSM

L'ANSM a un rôle essentiel à jouer dans les contrôles de l'ensemble des produits de santé. Ils permettent de juger de la qualité et la sécurité d'emploi de ces produits. Il existe deux types de contrôles ; sur le produit fini (a) et sur les substances actives (b).

Dans le cas des médicaments génériques, le contrôle de qualité se fait en comparaison avec le médicament d'origine, tant du côté physicochimique et microbiologique que sur les matières premières.
L'agence ne peut pas contrôler tous les produits en même temps, le choix se fait en fonction de plusieurs critères notamment le volume de vente du produit en privilégiant ceux indiqués pour une population à risque (enfant, immunodéprimé…), à marge thérapeutique étroite (antiépileptique, lévothyroxine…) ou encore les formes pharmaceutiques particulières (par exemple les formes à libération retardée ou prolongée). (39)

Les contrôles se font en série, c'est-à-dire englobant le médicament d'origine ainsi que toutes les spécialités génériques commercialisées. L'agence contrôle par exemple la teneur en principe actif, la teneur en impuretés ainsi que la qualité microbiologique. Si elle constate un défaut qualité important, elle prendra une décision pouvant aller jusqu'au retrait de lot.

(39) Le contrôle des médicaments génériques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur : https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-controle-des-medicaments-generiques/(offset)/4

a. Contrôle du produit fini

Environ 200 spécialités du répertoire sont inspectées par an. Ces contrôles se font de manière comparative entre le médicament princeps et le médicament générique. La stratégie est de sélectionner les produits et les paramètres les plus à risque, comme par exemple :

- Produit entrainant des soucis de sécurité dû à un problème de qualité ;
- Substance où l'adaptation posologique est délicate ;
- Produit ayant des problèmes de stabilité.

Si l'ANSM constate une non-conformité (ou un défaut de qualité), un suivi sera mis en place notamment en renforçant les analyses (comme la détection d'impuretés, le dosage de principe actif, les caractères organoleptiques…), et des mesures correctives adaptées seront mises en place.

b. Contrôles des substances actives

Le contrôle des principes actifs est effectué par l'ANSM afin d'exclure tout défaut de qualité. Généralement, ces défauts correspondent à une teneur en impuretés supérieure à la limite décrite dans l'AMM.
Ces non-conformités entrainent la mise en place de mesures correctives.

2. L'activité d'inspection pour le suivi des médicaments génériques

Les inspections sont à distinguer des contrôles dont on vient de parler ; en effet les deux activités de l'ANSM sont complémentaires.

Concernant les inspections par l'ANSM, on en distingue de différents niveaux (45) :

- L'inspection relative aux activités de fabrication (a), qui concernent à la fois les matières premières (inspection de fabricants ou importateurs de principes actifs ou d'excipients), mais également les médicaments (inspection de fabricants ou

(45) L'inspection - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/documents/reference/syntheses-des-campagnes-dinspection

importateurs de produits finis). L'ANSM se base sur les BPF des matières premières à usage pharmaceutique et les BPF des médicaments ;

- L'inspection des essais de bioéquivalence (b) en s'assurant qu'ils respectent bien les BPC et les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) ;
- L'inspection concernant les activités de pharmacovigilance (c).

Rappelons que ces inspections sont réalisées aux mêmes fréquences et selon les mêmes référentiels quelle que soit la localisation des sites de production.

Suite à cette dernière, si l'agence remarque des écarts / manquements à la réglementation en vigueur, elle pourra prendre des injonctions permettant au laboratoire de régulariser la situation dans un délai imparti ou d'autres décisions plus lourdes telle que la suspension d'activité du laboratoire.

a. Inspection des activités de fabrication et respect des BPF

Depuis de nombreuses années, ce programme d'inspection est instauré dans le but de garantir la qualité des médicaments et de vérifier le respect des BPF. De plus, les matières premières entrant dans la composition d'un médicament, que ce soit les substances actives ou les excipients, doivent être conformes aux données et spécifications présentes dans les dossiers d'AMM.

Ces contrôles sont réalisés par l'ANSM au moins une fois tous les trois ans dans les établissements pharmaceutiques français fabricants, que ce soit dans la fabrication d'un médicament d'origine ou d'un générique. Cette régularité d'inspection permet d'inspecter plus de 300 fabricants et exploitants de médicaments chaque année. Les trois quarts de ces inspections se déroulent en France contre seulement un quart dans des pays tiers. (45)

Du fait de la mondialisation et la dispersion des acteurs intervenant dans la chaine de production et distribution des substances actives ainsi que celle de la chaine de

(45) L'inspection - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/documents/reference/syntheses-des-campagnes-dinspection

fabrication et d'exploitation des médicaments, l'activité d'inspection devient de plus en plus difficile à réaliser pour leur suivi et contrôle par les autorités compétentes ; ceci est également observé pour les audits.
De plus, les matières premières à usage pharmaceutique, généralement fabriquées à l'étranger, sont recontrôlées par les fabricants de médicaments français avant fabrication du médicament.

Pour assurer un meilleur contrôle de ces activités dans les pays tiers, les agences européennes et internationales coordonnent leurs actions d'inspection, échangent sur la programmation de ces inspections, réalisent des inspections conjointes et informent quant aux résultats de ces dernières ; ceci est un moyen permettant d'optimiser le contrôle des activités d'inspection pour les sites situés en pays tiers comme l'Inde ou les États-Unis. Le but étant de n'avoir aucune disparité dans l'étape de fabrication du produit et du contrôle de la sécurité en France, que ce dernier soit fabriqué en France ou dans un pays tiers.

b. Inspection des essais de bioéquivalence

Pour l'obtention d'une AMM de médicament générique, une seule étude de bioéquivalence est nécessaire et suffisante ; ainsi la fiabilité et la qualité des données est extrêmement importante.
La majorité de ces essais se déroule en dehors de la France dont la plupart hors Europe, notamment en Afrique du Sud, Amérique du Nord ou encore l'Inde.

L'ANSM réalise 10 à 15 inspections d'essai de bioéquivalence chaque année, surtout en Inde. (45) La stratégie globale est d'inspecter les sites les plus à risques, pouvant entrainer une remise en question des résultats des essais et à la suspension des AMM pour les médicaments concernés.
Par exemple, si le renseignement sur le site des essais n'est pas identifié dans le dossier d'AMM du médicament générique, alors l'autorité inspectera ; il en est de

(45) L'inspection - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/documents/reference/syntheses-des-campagnes-dinspection

même lorsqu'une incohérence ou un problème qualité est décelé dans le dossier d'AMM.
A la différence des inspections sur les sites de fabrication, pour les essais de bioéquivalence, il n'y a pas de fréquence d'inspection réglementairement définie par l'ANSM.

Avec la mondialisation, l'ANSM s'implique fortement dans la coopération européenne et internationale en proposant des formations et accompagnements aux inspecteurs travaillant à l'étranger.
De plus, l'agence française tente d'harmoniser au maximum les inspections avec ses collaborateurs européens et participe à la rédaction de lignes directrices européennes concernant la validation des méthodes bioanalytiques rencontrées dans les essais de bioéquivalence.

c. Activités de pharmacovigilance et inspection

Chaque année, environ 10 à 15 sites de titulaire d'AMM ou d'exploitant de médicament sont inspectés spécifiquement concernant leur système de pharmacovigilance. En effet, depuis une dizaine d'année, dans le contexte du renforcement du bon usage des médicaments et de la surveillance du risque, les activités de pharmacovigilance sont de plus en plus inspectées soit en routine, soit dans un contexte de Plan de Gestion des Risques (PGR). Cette partie sera plus détaillée dans la partie suivante.

L'ANSM évalue les PSUR reçus par les titulaires d'AMM en vue de déterminer si :

- De nouveaux risques sont apparus ;
- S'il y a des changements concernant les risques déjà existants ;
- Si les risques ont un impact sur la balance bénéfice / risque du médicament.

L'agence évalue également les PGR afin de surveiller les résultats des mesures de réduction des risques.

Aucune différence entre un système de pharmacovigilance d'une entreprise générique et d'autres établissements n'est constatée.

C. Obligations des exploitants de médicaments génériques

1. Système de pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objectif de surveiller, évaluer, prévenir et gérer le risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation de tout médicament disposant d'une AMM ; sans aucune différence entre le médicament princeps et le médicament générique.

Tout fabricant ou exploitant de médicament doit mettre en œuvre un système de pharmacovigilance afin de recueillir et analyser scientifiquement les effets indésirables. Pour ce faire, dans chaque entreprise, que ce soit pour un médicament princeps ou générique, une personne doit être responsable de ce système, choisie en fonction de ses qualifications ; qui sera l'interlocuteur privilégié de l'ANSM.

Ces personnes ont l'obligation de (4) :

- Rassembler et traiter les informations concernant les effets indésirables suspectés d'être dus à des médicaments que l'entreprise exploite, que ce soit pour un titulaire d'AMM princeps ou générique, puis les déclarer à la base de données Eudravigilance, qu'ils soient signalés de façon spontanée par un patient, un professionnel de santé ou son entourage ;
- Mettre en place et gérer le système de pharmacovigilance et de gestion des risques ;
- Mettre en œuvre et suivre les études de sécurité post-AMM ;
- Fournir toute information intéressante pour l'évaluation des bénéfices et risques liés au médicament au directeur de l'ANSM.

De plus, en ce qui concerne la déclaration des effets indésirables (EI), celle-ci incombe de la même manière aux titulaires de médicaments génériques qu'à ceux des médicaments princeps.
Pour déclarer un effet indésirable, il faut d'abord se rapprocher du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de la personne concernée, puis les informations seront

(4) ANSM. Les médicaments génériques : des médicaments à part entière [Internet]. 2012. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-generiques

saisies dans la base de données nationale de pharmacovigilance gérée par l'ANSM. L'évaluation des effets indésirables réalisée par l'agence est identique pour un médicament princeps que pour un médicament générique.

A noter que la notification des EI pour un médicament princeps est plus fréquente car c'est un nouveau médicament qui arrive sur le marché, il n'est ni connu du personnel soignant ni des patients ; de ce fait les professionnels de santé sont plus vigilants pour déclarer les EI que lors de l'arrivée du générique (car la substance active et le profil de sécurité sont connus depuis plusieurs années).

Les obligations de déclaration des effets indésirables sont donc identiques entre les médicaments de référence et les génériques.

2. PSUR et PGR

De plus, ces titulaires ont également l'obligation de fournir un rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) lorsque sa soumission est une condition de l'autorisation de mise sur le marché ou lorsque les autorités compétentes les demande en cas de préoccupations en termes de pharmacovigilance ou en cas de PSUR obsolètes.

Un Plan de Gestion des Risques (PGR) est aussi un moyen de surveillance des médicaments reposant sur la surveillance du bon usage du médicament dans les conditions réelles d'utilisation ainsi que sur la minimisation des risques de ce dernier, durant toute la vie du médicament.
Ce PGR accompagne les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments génériques lorsqu'un problème de sécurité a été détecté avec le princeps, nécessitant ainsi un suivi renforcé. (54)

(54) Plan de gestion des risques - Minimiser les risques tout au long de la vie du produit - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Plan-de-gestion-des-risques-Minimiser-les-risques-tout-au-long-de-la-vie-du-produit

Dans cette partie, nous avons pu lister les différents moyens de rassurer les patients sur leurs idées reçues, notamment en privilégiant le dialogue avec les professionnels de santé. Ces derniers doivent donc dégager de leur temps pour véhiculer une information claire et juste sur les médicaments génériques auprès de leur patientèle, en leur expliquant par exemple le système des contrôles et inspections par les autorités compétentes réalisé de la même manière pour un médicament princeps que pour un médicament générique. Il convient également de rappeler que la délocalisation des usines ne joue en rien à la mauvaise qualité du produit car il existe une étroite coopération entre les différentes agences lors des activités de contrôles et d'inspection, et que l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique est basée sur un dossier d'AMM identique au médicament d'origine en termes de preuves de qualité, de sécurité et d'efficacité grâce, respectivement, à un dossier biopharmaceutique et à des études de bioéquivalence.

Le message clé à transmettre est donc que les autorités sont autant exigeantes envers les spécialités de références que les génériques.

CONCLUSION

Dans le but de réduire les dépenses de santé, le développement des médicaments génériques constitue un atout majeur et essentiel dans cette lutte. Aussi efficaces, sûrs et de qualité équivalente aux médicaments d'origine, ils permettent de réaliser des économies conséquentes à l'Assurance Maladie ; cet argent économisé pouvant ensuite être réinvestit dans d'autres entreprises afin de financer l'innovation thérapeutique.

De nombreuses mesures ont été mises en place en France afin de favoriser le développement et la commercialisation de ces derniers notamment grâce à un l'instauration d'un cadre réglementaire comme avec l'arrivée d'une définition juridique du médicament générique, la mise en place du répertoire des génériques, l'obligation de prescrire en DCI ou encore le droit de substitution pour les pharmaciens d'officine.

Malgré tous ces moyens instaurés, la confiance vis-à-vis de ces médicaments peine à décoller et reste bien en-dessous des attentes des systèmes de santé et de l'agence française du médicament. Le grand public remet en cause l'efficacité et la sécurité de ces produits, ce qui ne facilite pas l'adhésion et l'observance de ces traitements. Ils restent persuadés que l'aspect économique se fait au détriment de leur santé.
Rappelons une citation de l'ancien président de Merck : « Essayons de ne jamais oublier que les médicaments sont pour les gens, pas pour les profits. » George W. Merck. (55)

La population manque très certainement d'informations concernant les médicaments génériques ; c'est donc le rôle des professionnels de santé de prendre le temps d'expliquer précisément, dans un langage adapté, les avantages de ces « copies » de médicaments d'origine, ayant autant de bienfaits que les médicaments princeps que le grand public connait bien.

Rappelons que pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché de ces derniers, le laboratoire générique doit fournir autant de données que pour la commercialisation

(55) Un défi pour l'industrie pharmaceutique : Faciliter l'accès aux médicaments

d'un médicament princeps, à savoir les données permettant d'évaluer et garantir l'efficacité, la sécurité d'emploi ainsi que la qualité. En effet, la méthode d'évaluation du dossier d'AMM reste identique à celle appliquée pour l'ensemble des médicaments. Ainsi, le laboratoire doit démontrer la reproductibilité de la qualité d'un lot de générique à l'autre, la stabilité du produit tout au long de sa durée de vie ainsi que la bioéquivalence du générique au médicament de référence répondant aux critères d'efficacité et de sécurité.

De plus, il faut savoir qu'après sa mise sur le marché, le générique dispose d'un suivi régulier réalisé par l'ANSM grâce à de nombreux contrôles et inspections sur les sites choisis permettant de vérifier le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication, le respect du contenu du dossier d'AMM mais encore de vérifier la conformité des conditions de réalisation des essais. Dans le contexte de mondialisation, une coopération et une harmonisation entre les différentes autorités compétentes doit être poursuivie notamment concernant les inspections des sites de fabrication ou de réalisation des études de bioéquivalence réalisés dans des pays tiers.

Pour poursuivre l'augmentation de la part des génériques dans le marché pharmaceutique, des mesures devront encore être mises en œuvre notamment en continuant d'informer les patients, à promouvoir leur acceptation et à inciter les professionnels de santé (autant les médecins que les pharmaciens) à dialoguer avec le patient sur le sujet.

Il est intéressant de se questionner quant au vieillissement de la population mondiale ; en effet la population mondiale va consommer de plus en plus de médicaments afin de maintenir un bon état de santé. Ainsi les pays vont devoir faire face aux dépenses de santé qui ne vont cesser de croitre ; les génériques, de par leur intérêt économique, seront donc très certainement sollicités par les structures de prise en charge des soins de santé.

BIBLIOGRAPHIE

Revues, articles ou présentations :

- Plan national de promotions des médicaments génériques - 24mars2015.pdf [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_medicaments_generiques_24mars2015.pdf
- Thèse « les génériques au comptoir : qu'en pensent les patients ? » [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02158809/document
- Dossier de presse - Campagne Médicaments génériques - 27 septembre 2016 [Internet]. [cité 18 août 2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dp_medicaments_generiques.pdf
- Violation de brevets : dans quels cas demander justice ? [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur : https://www.degaullefleurance.com/wp-content/uploads/2012/08/20150330_BiotechFinances.pdf
- Grandfils N, Paris V, Sermet C. Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques : quelles stratégies pour quels effets ? 2004.
- Évaluation de la politique française des médicaments génériques - IGAS - 2012.pdf [Internet]. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur : http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2014/12/Rapport-IGAS-09-2012.pdf
- Abecassis P, Coutinet N. Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des firmes pharmaceutiques. Horizons stratégiques. 25 sept 2008 – volume n°7(1). Consulté le 10/09/2020. Disponible sur : https://www.cairn.info/article.php?ID_ARTICLE=HORI_007_0111
- L'Autorité de la concurrence sanctionne le laboratoire Janssen-Cilag et sa maison mère Johnson & Johnson à hauteur de 25 millions d'euros pour avoir empêché puis limité le développement des médicaments génériques de Durogesic, son médicament princeps. [Internet]. Autorité de la concurrence. 2017 [cité 16 sept 2020]. Disponible sur : https://www.autoritedelaconcurrence.fr/fr/communiques-de-presse/lautorite-de-la-concurrence-sanctionne-le-laboratoire-janssen-cilag-et-sa
- CNAM: Comparaison de l'efficacité d'un médicament générique et d'un princeps : l'exemple d'un médicament très fréquemment prescrit, la simvastatine 20 mg.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/06062012_DP_etude_simvastatine_vdef2.pdf
- Dentali F, Donadini MP, Clark N, Crowther MA, Garcia D, Hylek E, et al. Brand name versus generic warfarin: a systematic review of the literature. Pharmacotherapy. Avr 2011.
- Contrôles en laboratoire des génériques – afssaps – 2006
- Meillier F. les procédures d'enregistrement d'un médicament en Europe
- Un défi pour l'industrie pharmaceutique : Faciliter l'accès aux médicaments
- Véron P. L'exception d'usage expérimental et l'exception 'Bolar'. 2015.
- Revue Prescrire. Dénigrer les génériques : efficace… et condamné. oct 2013.
- Description de la régulation de la promotion des produits de santé – 2013
- Questions / réponses : médicaments génériques, lever l'opacité. 2012.
- « Quelle politique pour poursuivre la diffusion des médicaments génériques » - Juin 2017 - https://www.tresor.economie.gouv.fr/

ANSM :

- Les médicaments génériques : des médicaments à part entière – ANSM. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-generiques
- Répertoire des médicaments génériques - ANSM [Internet]. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/documents/reference/repertoire-des-medicaments-generiques
- Répertoire des génériques complets - ansm [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c0363b8fd4f3979095652bc40c36b20f.pdf
- Qu'est-ce qu'un médicament générique ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-generiques#title
- L'évaluation des médicaments génériques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur : https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-evaluation-des-medicaments-generiques/(offset)/1
- L'évaluation des médicaments génériques - ANSM : Biodisponibilité et bioéquivalence [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur : https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-evaluation-des-medicaments-generiques/(offset)/1
- Modalités de contrôle de la publicité - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/modalites-encadrant-les-demandes-de-visa-de-publicite-pour-les-medicaments-gp-pm
- Le contrôle des médicaments génériques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur : https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-controle-des-medicaments-generiques/(offset)/4
- La Commission européenne confirme la suspension des AMM de spécialités dont les essais de bioéquivalence ont été réalisés par la société GVK Biosciences - Point d'information -ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-dinformation- Points-d-information/La-Commission-europeenne-confirme-la-suspension-des-AMM-de-specialites-dont-les-essais-de-bioequivalence-ont-ete-realises-par-la-societe-GVKBiosciences-Point-d-information
- L'inspection - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/documents/reference/syntheses-des-campagnes-dinspection
- Qualité et sécurité des médicaments : les obligations - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/documents/reference/syntheses-des-campagnes-dinspection/syntheses-dinspection-des-etablissements-pharmaceutiques-exploitants-distributeurs-etc

- Plan de gestion des risques - Minimiser les risques tout au long de la vie du produit - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Plan-de-gestion-des-risques-Minimiser-les-risques-tout-au-long-de-la-vie-du-produit

Association GEMME :

- GEMME - médicament générique : plus d'économies, pour plus de santé, plus longtemps – Rencontre de presse 2020 [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur : http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/press/dossier_de_presse_-_voeux_du_gemme_28.01.20.pdf
- Le marché français du médicament générique | Gemme [Internet]. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur : http://www.medicamentsgeneriques.info/le-marche-francais-du-medicament-generique

Site du Leem :

- Comment le prix du médicament est-il fixé en France ? - Leem [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur : https://www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem_Fiche-62.pdf
- Leem. Recherche et développement d'un médicament [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur : https://www.leem.org/recherche-et-developpement
- Prix des médicaments - Leem [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur : https://www.leem.org/prix-resultats-et-fiscalite-des-entreprises

Site Légifrance :

- Code de la santé publique - Article L5121-1. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/
- Section 3 : Spécialités génériques (Articles R5121-5 . R5121-8) – Légifrance [Internet]. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000025786644/2012-05-01/
- Article L5121-10 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950965/
- Chapitre II : Publicité (Articles L5122-1 . L5122-16) - Légifrance [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006689929/2000-06-22/

Autres pages web :

- Enjeux autour du médicament générique [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/presciption-prise-charge/medicaments-generiques/enjeux-medicament-generique

- Mention « non substituable » : des changements au 1er janvier 2020 | ameli.fr |Médecin [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/medecin/actualites/mention-non-substituable-des-changements-au-1er-janvier-2020
- Dialogue avec le patient [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/presciption-prise-charge/medicaments-generiques/dialogue-patient

- La fixation des prix et du taux de remboursement [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 2 nov 2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement
- La pharmacovigilance [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 2 nov 2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance
- DICOM_Jocelyne.M, DICOM_Jocelyne.M. Prescrire et dispenser les médicaments génériques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/prescrire-et-dispenser-les-medicaments-generiques
- Nouveau : E-mémo Génériques, l'appli qui facilite la prescription des médicaments génériques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 25 sept 2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/nouveau-e-memo-generiques-l-appli-qui-facilite-la-prescription-des-medicaments

- Générique : les dates clés | almus.fr [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur : http://www.almus.fr/generique-les-dates-cles
- Le cycle de vie du médicament | Giropharm [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur : https://www.giropharm.fr/conseils-de-pharmaciens/medicaments/trier-et-recycler/8201-le-cycle-de-vie-du-medicament.html
- Projet de loi portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur : https://www.senat.fr/rap/l06-163/l06-1631.html
- Synthèse du rapport d'enquête sur le secteur pharmaceutique [Internet]. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur : https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A52009DC0351
- Le prix de médicaments princeps aligné sur celui de leurs génériques [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur : https://www.celtipharm.com/Pages/Actualites/2020/01/Le-prix-de-medicaments-princeps-aligne-sur-celui-de-leurs-generiques.aspx
- Robin C. Xanax, Bipreterax, Coveram... ces médicaments de marque qui alignent leurs tarifs sur ceux des génériques [Internet]. Capital.fr. 2020 [cité 14 mars 2021]. Disponible sur : https://www.capital.fr/economie-politique/xanax-bipreterax-coveram-ces-medicaments-de-marque-qui-alignent-leurs-tarifs-sur-ceux-des-generiques-1359683
- Campagne nationale sur le générique : des spots TV, radio et affiches dans les officines - 27/09/2016 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet] [cité 23 sept

2020]. Disponible sur :https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/160927-campagne-nationale-sur-le-generique-des-spots-tv-radio-et-affiches-dans-les-officines.html

- Violation de brevets : dans quels cas demander justice ? [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur : https://www.degaullefleurance.com/wp-content/uploads/2012/08/20150330_BiotechFinances.pdf
- Netgen. Le coût, ce n'est pas tout…à propos des médicaments génériques [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur : https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-524/Le-cout-ce-n-est-pas-tout-a-propos-des-medicaments-generiques

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020 / 2021

Nom : DESRUENNE
Prénom : Elise

Titre de la thèse : Les génériques et les contraintes rencontrées lors de leur développement et commercialisation

Mots-clés : princeps, génériques, brevets, protections des données, idées reçues, réticences, stratégies, dialogue, informations, rassurer, promotion, contrôles, inspections.

Résumé : Les médicaments génériques ont un impact important sur les dépenses de santé en permettant à l'Assurance Maladie de faire plusieurs milliards d'euros d'économie par an, tout en assurant une même qualité et efficacité des soins offerts au patient. Malgré de nombreux efforts mis en place pour permettre la promotion et l'acceptation de ces médicaments par le grand public, l'Hexagone reste le pays ayant l'un des plus faibles taux de pénétration des génériques en Europe, comparé à bons nombres de nos pays voisins tels que l'Allemagne ou le Royaume-Uni. En effet, certains laboratoires de médicaments princeps peuvent mettre en place des stratégies afin de freiner leur concurrent et éviter qu'il ne leur prenne des parts de marché.
Il est donc essentiel pour les professionnels de santé, les plus informés dans le domaine, de dialoguer avec les patients afin de répondre à leurs idées reçues et de les convaincre de la pérennité de la qualité des soins dispensés en utilisant ces médicaments efficients.

<u>Membres du jury</u> :

Président et Directeur, conseiller de thèse : Mr SERGHERAERT Eric,
Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Mme SIMON Marie,
Docteur en Pharmacie, Spécialiste Affaires Réglementaires, Bayer HealthCare SAS à Loos

Membre extérieur : Mr BRANDICOURT Yves,
Docteur en Pharmacie, Titulaire de la Pharmacie Brandicourt à Ecourt-Saint-Quentin