

UNIVERSITE TOULOUSE III - PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2018

THÈSE 2018/TOU3/2048

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

MANZO Anthony

**IMPACT DES PRATIQUES DE DISPENSATION OFFICINALE  
SUR LA PERCEPTION DU MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE PAR LES PATIENTS  
ET SUR LA RELATION PHARMACIEN - PATIENT**

Le vendredi 6 juillet 2018

**Directeur de thèse : Madame le Docteur Emilie JOUANJUS**

**JURY**

Président Monsieur le Professeur Jean-Edouard GAIRIN  
1<sup>er</sup> assesseur Madame le Docteur Emilie JOUANJUS  
2<sup>e</sup> assesseur Monsieur le Docteur Fabien DESPAS  
3<sup>e</sup> assesseur Monsieur le Docteur Bernard CHAMPANET  
4<sup>e</sup> assesseur Madame le Docteur Judith FERNANDEZ



# REMERCIEMENTS

## **Aux membres du jury**

### **Monsieur le Professeur Jean-Édouard GAIRIN,**

Merci sincèrement de me faire l'honneur de présider ce jury.  
Par votre manière d'enseigner, vous avez su me donner le goût de la pharmacologie.

### **Madame le Docteur Emilie JOUANJUS,**

Merci Emilie d'avoir accepté d'encadrer ce travail.  
Merci pour vos encouragements, pour tous les précieux conseils que vous m'avez donnés, pour votre professionnalisme et votre bonne humeur.

### **Monsieur le Docteur Fabien DESPAS,**

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.  
Soyez assuré de ma sincère considération.

### **Monsieur le Docteur Bernard CHAMPANET,**

Je vous remercie de votre présence au sein de ce jury.  
Merci pour tous vos conseils et pour votre disponibilité.

### **Madame le Docteur Judith FERNANDEZ,**

Un grand merci Judith d'avoir accepté d'évaluer mon travail.  
Merci de m'avoir soutenu durant toutes ces années de fac. Au départ un excellent binôme de travaux pratiques, tu es devenue une véritable amie.

### **À mes parents**

Merci de m'avoir soutenu et d'avoir cru en moi tout au long de ces années d'études. Sans vous rien n'aurait été possible.

### **À ma sœur**

Entre fou-rires et complicité, tu as toujours été là pour moi.

### **À mon frère**

Merci pour ta bonne humeur et ta joie de vivre au quotidien.

### **Merci à mes grands-parents, ma grand-mère et à mon défunt grand-père**

Merci pour toutes ces valeurs que vous m'avez enseigné.

### **À mes amis**

Un merci tout particulier à Romain pour nos années de colocations inoubliables et pour ton sens des responsabilités, tu as contribué à la réussite de mes études.

Un grand merci à Matthias, Philippe, Rémi, Anne-Sophie, Florent, Manon, Léa, Raphaël, Thibaut, Adrien, Arnaud et encore à Judith d'être présents dans ma vie.

### **À la pharmacie Alter**

Merci à Claire, Mary et Ludivine, travailler avec vous est un réel plaisir. Et un grand merci à Lucie pour l'impression du manuscrit.

### **À l'ensemble de l'équipe de la pharmacie de la Barrière**

Merci à Brigitte, Nadine et Thierry de m'avoir donné envie d'exercer ce métier et de m'avoir encadré durant la totalité de mes stages officinaux.

### **À Audrey**

Merci de partager ma vie et de m'avoir soutenu, je t'aime.

# Table des matières

|                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Liste des abréviations.....</b>                                       | <b>6</b>  |
| <b>Liste des figures .....</b>                                           | <b>7</b>  |
| <b>Introduction.....</b>                                                 | <b>9</b>  |
| <b>1<sup>re</sup> PARTIE : LE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE .....</b>             | <b>10</b> |
| <b>A. QU'EST-CE QU'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE ?.....</b>                    | <b>11</b> |
| <b>I/ GÉNÉRALITÉS .....</b>                                              | <b>11</b> |
| I.1 Définitions.....                                                     | 11        |
| I.1.a Spécialité pharmaceutique .....                                    | 11        |
| I.1.b Spécialité générique .....                                         | 11        |
| I.2 Les différents types de médicaments génériques .....                 | 12        |
| I.3 Les excipients et la pharmacie galénique.....                        | 12        |
| I.3.a Définition .....                                                   | 12        |
| I.3.b Les excipients à effets notoires (EEN) .....                       | 12        |
| I.4 Dénomination du médicament générique.....                            | 13        |
| I.5 Le répertoire des médicaments génériques .....                       | 13        |
| <b>II/ PHARMACOLOGIE DU MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE .....</b>                   | <b>14</b> |
| II.1 Aspects pharmacocinétiques .....                                    | 14        |
| II.1.a Notion de biodisponibilité .....                                  | 14        |
| II.1.b Notion de bioéquivalence .....                                    | 16        |
| II.2 Essais de bioéquivalence .....                                      | 16        |
| II.3 Le cas des médicaments à marge thérapeutique étroite .....          | 18        |
| II.4 Pharmacovigilance, définition et actions .....                      | 19        |
| <b>III/ CYCLE DE DÉVELOPPEMENT DU GÉNÉRIQUE .....</b>                    | <b>20</b> |
| III.1 Brevets et Droits de propriété intellectuelle .....                | 20        |
| III.2 Le certificat complémentaire de protection (CCP).....              | 21        |
| III.3 La protection des données .....                                    | 21        |
| III.4 La naissance du médicament générique .....                         | 21        |
| III.5 Le prix des médicaments génériques.....                            | 22        |
| III.6 Prise en charge par la sécurité sociale .....                      | 23        |
| <b>B. LE MARCHÉ DU MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE EN FRANCE.....</b>               | <b>24</b> |
| <b>I/ ANALYSE DU MARCHÉ.....</b>                                         | <b>24</b> |
| I.1 État des lieux de la consommation du médicament générique .....      | 24        |
| I.2 Evolution du marché des génériques.....                              | 26        |
| I.3 Économies réalisées .....                                            | 27        |
| I.4 Taux de substitutions cibles .....                                   | 27        |
| I.5 Analyse des taux de substitutions (France, Haute-Garonne, Tarn)..... | 28        |
| <b>II/ FACTEURS FAVORISANT LE DÉVELOPPEMENT DES GÉNÉRIQUES .....</b>     | <b>30</b> |
| II.1 Le droit de substitution .....                                      | 34        |
| II.2 La prescription en DCI .....                                        | 34        |
| II.3 Le tiers-payant contre générique.....                               | 35        |
| II.4 Le tarif forfaitaire de responsabilité.....                         | 36        |
| II.5 La rémunération sur objectif de santé publique (ROSP) .....         | 36        |
| <b>III/ FACTEURS LIMITANT LE DÉVELOPPEMENT .....</b>                     | <b>39</b> |
| III.1 Limites des essais de bioéquivalences.....                         | 39        |
| III.2 Les médicaments antiépileptiques .....                             | 39        |
| III.3 Origine des matières premières .....                               | 40        |
| III.4 Moins chers, moins sûrs ? .....                                    | 41        |
| III.5 L'effet « nocebo » .....                                           | 42        |

|                                                                                                                                                  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>2<sup>e</sup> PARTIE : ÉTUDE COMPARATIVE DE LA PERCEPTION DU GÉNÉRIQUE<br/>AUPRÈS DES PATIENTS ET DES PHARMACIENS (HAUTE-GARONNE VS TARN)</b> | <b>43</b> |
| <b>DONNÉES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES ET RÉPARTITION DES PHARMACIES DANS<br/>LES DÉPARTEMENTS DE LA HAUTE-GARONNE ET DU TARN</b>                       | <b>44</b> |
| <b>I/ OBJECTIF</b>                                                                                                                               | <b>48</b> |
| <b>II/ MATÉRIELS ET MÉTHODES</b>                                                                                                                 | <b>48</b> |
| II.1 Conception des questionnaires                                                                                                               | 48        |
| II.2 Modalités de diffusion                                                                                                                      | 50        |
| II.3 Analyse des données                                                                                                                         | 50        |
| <b>III/ RÉSULTATS</b>                                                                                                                            | <b>52</b> |
| III.1 Questionnaires pharmaciens                                                                                                                 | 52        |
| III.1.a Caractéristiques générales                                                                                                               | 52        |
| III.1.b Perception globale                                                                                                                       | 56        |
| III.1.c Raisons du refus de substitution                                                                                                         | 58        |
| III.1.d La mention « non substituable » et les médicaments à MTE                                                                                 | 59        |
| III.1.e Avis concernant la mesure établie dans le Tarn en 2015.                                                                                  | 61        |
| III.1.f La relation pharmacien/patient                                                                                                           | 62        |
| III.2 Questionnaires patients                                                                                                                    | 65        |
| III.2.a Caractéristiques générales                                                                                                               | 65        |
| III.2.b Perception globale                                                                                                                       | 67        |
| III.2.c La mention « non substituable »                                                                                                          | 71        |
| III.2.d La relation pharmacien/patient                                                                                                           | 71        |
| III.2.e Niveau d'informations mises à disposition des patients et sources                                                                        | 73        |
| III.2.f Remarques extraites des commentaires laissés par les patients                                                                            | 75        |
| <b>IV/ DISCUSSION</b>                                                                                                                            | <b>76</b> |
| IV.1 Avantages et limites                                                                                                                        | 76        |
| IV.2 Légalité de la réforme                                                                                                                      | 78        |
| IV.3 Confrontation aux données de la littérature                                                                                                 | 79        |
| <b>CONCLUSION</b>                                                                                                                                | <b>81</b> |
| <b>ANNEXES</b>                                                                                                                                   | <b>82</b> |
| ANNEXE N°1                                                                                                                                       | 83        |
| Questionnaire destiné aux pharmaciens de Haute-Garonne                                                                                           | 83        |
| ANNEXE N°2                                                                                                                                       | 85        |
| Questionnaire destiné aux pharmaciens du Tarn                                                                                                    | 85        |
| ANNEXE N°3                                                                                                                                       | 87        |
| Questionnaire destiné aux patients de Haute-Garonne                                                                                              | 87        |
| ANNEXE N°4                                                                                                                                       | 89        |
| Questionnaire destiné aux patients du Tarn                                                                                                       | 89        |
| ANNEXE N°5                                                                                                                                       | 91        |
| Avis du Comité d'Ethique sur les Recherches Non-Interventionnelles                                                                               | 91        |
| ANNEXE N°6                                                                                                                                       | 92        |
| Résultats des questionnaires pharmaciens                                                                                                         | 92        |
| ANNEXE N°7                                                                                                                                       | 94        |
| Résultats des questionnaires patients                                                                                                            | 94        |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b>                                                                                                                             | <b>96</b> |

## Liste des abréviations

ADPIC : Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce  
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
ASC / AUC : Aire Sous la Courbe / Area Under the Curve  
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu  
CAPI : Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles  
CCP : Certificat Complémentaire de Protection  
CEP : Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne  
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé  
CERNI : Comité d'Ethique sur les Recherches Non-Interventionnelles  
CRPV : Centres Régionaux de PharmacoVigilance  
CSP : Code de la Santé Publique  
CSS : Code de la Sécurité Sociale  
CT : Commission de Transparence  
DCI : Dénomination Commune Internationale  
EDQM : Direction européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé  
EEN : Excipient à Effet Notoire  
EMA : European Medicines Agency  
FDA : Food and Drug Administration  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HG : Haute-Garonne  
INPI : Institut National de la Propriété Industrielle  
IV : Intraveineux  
LP : Libération Prolongée  
MTE : Marge Thérapeutique Etroite  
NS : Non Substituable  
OMC : Organisation Mondiale du Commerce  
PA : Principe Actif  
PFHT : Prix Fabricant Hors Taxes  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique  
SMR : Service Médical Rendu  
TFR : Tarif forfaitaire de Responsabilité  
TGA : Therapeutic Goods Administration  
TTC : Toutes Taxes Comprises  
UE : Union européenne  
UNCAM : Union National des Caisses d'Assurance Maladie  
VO : Voie Orale

## Liste des figures

- Figure 1 : Concentration plasmatique en PA en fonction du temps
- Figure 2 : Variation du facteur F selon la voie d'administration (IV/VO)
- Figure 3 : Exemple de formulations bioéquivalentes et bio-inéquivalentes
- Figure 4 : Exemple de médicament à MTE
- Figure 5 : Le prix des médicaments génériques vs princeps
- Figure 6 : Décomposition du prix du médicament.
- Figure 7 : Part du CA des médicaments génériques dans le CA total des médicaments appartenant au répertoire
- Figure 8 : Part en volume des médicaments génériques au sein du répertoire
- Figure 9 : Part du CA des médicaments génériques dans le marché total
- Figure 10 : Part en volume des médicaments génériques dans le marché total
- Figure 11 : Répartition des taux de substitution selon les départements
- Figure 12 : Démographie de la Haute-Garonne
- Figure 13 : Population de la Haute-Garonne par tranche d'âges
- Figure 14 : Démographie du département du Tarn
- Figure 15 : Population du Tarn par tranche d'âges
- Figure 16 : Répartition de l'ancienneté selon les départements
- Figure 17 : Nombre d'ordonnances au quotidien par département
- Figure 18 : Evaluation du niveau d'informations mises à la disposition des pharmaciens
- Figure 19 : Répartition des taux de substitution par département
- Figure 20 : Evaluation de la confiance des pharmaciens vis-à-vis des médicaments génériques par département
- Figure 21 : Distinction entre les différents laboratoires commercialisant des médicaments génériques
- Figure 22 : Actions des pharmaciens face à une ordonnance comportant la mention « non-substituable »
- Figure 23 : Les médicaments à MTE engendrent-ils un changement dans la façon de substituer ?
- Figure 24 : Les pharmaciens de la Haute-Garonne sont-ils favorables à l'instauration de la mesure mise en place dans le département du Tarn ?
- Figure 25 : Influence des prescripteurs sur la relation pharmacien-patient
- Figure 26 : Influence des médias sur la relation pharmacien-patient
- Figure 27 : Influence des décisions politiques sur la relation pharmacien-patient
- Figure 28 : Impact du médicament générique dans la relation pharmacien-patient
- Figure 29 : Les pharmaciens sont-ils libres dans l'exercice de leur métier ?
- Figure 30 : Proportion homme/femme (patients)
- Figure 31 : Répartition de l'âge des patients sondés
- Figure 32 : Profession des patients
- Figure 33 : Répartition des affections de longue durée de notre échantillon
- Figure 34 : Niveau d'acceptation du médicament générique
- Figure 35 : Confiance des patients vis-à-vis du médicament générique
- Figure 36 : Les patients et leurs connaissances sur le générique.
- Figure 37 : Perception de l'efficacité des médicaments générique
- Figure 38 : Ressenti des patients vis-à-vis des EI des génériques
- Figure 39 : Niveau de confiance accordée au pharmacien par département
- Figure 40 : Niveau d'informations sur le médicament générique
- Figure 41 : Sources d'informations concernant le générique et destinées au grand public

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Exemple d'un groupe générique.

Tableau 2 : Évolution du marché des médicaments génériques

Tableau 3 : Taux de substitutions cibles en 2017

Tableau 4 : Données des taux de substitution

Tableau 5 : Les mesures prises par les pouvoirs publics afin de promouvoir le générique

Tableau 6 : Indicateurs permettant de calculer la ROSP

Tableau 7 : Molécules ciblées pour la stabilité de la délivrance

Tableau 8 : Rémunération des transmissions des n°RPPS

Tableau 9 : Catégories socioprofessionnelles par tranche d'âge en Haute-Garonne.

Tableau 10 : Catégories socioprofessionnelles du Tarn par tranches d'âges.

Tableau 11 : Raisons du refus de substitution selon les pharmaciens

# Introduction

C'est à la fin des années 1990, dans un contexte économique difficile pour la sécurité sociale qui voit son déficit s'accroître, que le médicament générique est apparu en France avec pour principal objectif de maîtriser les dépenses en matière de santé et ainsi préserver notre système de soins.

De nombreuses actions ont été mises en place par les pouvoirs publics afin de promouvoir les médicaments génériques. L'une des actions majeures a été l'instauration du droit de substitution au sein du Code de la santé publique en 1999, qui définit avec précision les règles liées à la dispensation du médicament générique par le pharmacien. D'autres mesures, telles que la création du tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) en 2003, la mise en place du dispositif « tiers-payant contre générique » en 2007 ou les campagnes de communication destinées au grand public ont largement contribué à l'accroissement de la part de marché de ces médicaments.

Ces mesures successives s'inscrivent dans un objectif économique et non sanitaire, et pourtant elles reposent presque exclusivement sur le pharmacien d'officine, acteur essentiel et indispensable du système de santé français. Dans ce contexte, il paraît légitime de s'interroger sur les conséquences potentielles de la mise en place de ces réformes sur la relation que les pharmaciens entretiennent avec leurs patients, et plus largement sur la façon dont le médicament générique est perçu par chacun. Ainsi, si aujourd'hui le médicament générique semble être une solution efficace du point de vue économique puisqu'il a permis d'économiser 22 milliards d'euros depuis l'an 2000, qu'en est-il du ressenti des patients ? Le pharmacien, l'un des principaux acteurs de la promotion des médicaments génériques, accorde-t-il une confiance totale à ces médicaments ? La relation pharmacien-patient est-elle impactée par la mise en place de mesures de plus en plus incitatives dont le but est de permettre l'expansion des génériques ?

Afin de répondre à ces interrogations, nous avons décidé de comparer la façon dont le médicament générique est perçu dans des zones géographiques utilisant des pratiques de dispensation officinales différentes. Nous avons ainsi réalisé une enquête auprès des pharmaciens et des patients des départements de la Haute-Garonne et du Tarn. En effet, depuis juillet 2015, la mention « non substituable » ne permet plus aux patients Tarnais de profiter du tiers-payant, ce qui n'est pas le cas en Haute-Garonne.

Ce manuscrit de thèse est structuré en deux grandes parties. La première d'entre elles aborde les médicaments génériques sous différentes perspectives, comprenant principalement les aspects pharmacologiques, réglementaires et économiques de ces médicaments décidément particuliers. Ces éléments sont essentiels à la compréhension de la seconde partie, consacrée à la présentation de l'enquête que nous avons réalisée auprès des patients et des pharmaciens de la Haute-Garonne et du Tarn.

## **1<sup>re</sup> PARTIE : LE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE**

# A. QU'EST-CE QU'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE ?

## I/ GÉNÉRALITÉS

### I.1 Définitions

#### I.1.a Spécialité pharmaceutique

Selon le Code de la santé publique (CSP), à l'article L5111-2 : « On entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale. »<sup>1</sup>

#### I.1.b Spécialité générique

L'article L. 5121-1 du CSP définit la notion de spécialité générique : « 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 ; »<sup>2</sup>

Un médicament générique doit donc répondre à trois critères, il doit posséder la **même composition qualitative et quantitative en principes actifs (PA)**, la **même forme pharmaceutique** et une **bioéquivalence démontrée** avec le médicament de référence. Il est important de souligner le fait que les différentes formes pharmaceutiques à libération immédiate sont considérées comme une même forme, ainsi un médicament princeps commercialisé sous la forme de comprimé peut avoir un générique sous la forme de gélule. Il peut donc y avoir des variations au niveau des excipients formant l'enrobage du principe actif, modifiant ainsi la couleur, la taille ou le goût du médicament.

## I.2 Les différents types de médicaments génériques

En raison des différences possibles entre le médicament princeps et le médicament générique, on distingue plusieurs catégories :

- **La copie-copie ou auto-générique** : le médicament générique possède le même PA, le même dosage, la même forme galénique et les mêmes excipients que le médicament princeps.
- **Le médicament essentiellement similaire** : le générique possède le même PA, le même dosage et la même forme galénique, mais avec des excipients différents.
- **Le médicament assimilable** : le médicament générique possède le même PA avec le même dosage, mais sous une autre forme chimique et la galénique peut être différente.

## I.3 Les excipients et la pharmacie galénique

### I.3.a Définition

La pharmacie galénique représente la science et l'art de préparer un PA pour le rendre administrable au patient sous une forme qualifiée de galénique (comprimé, gélule, sirop...).

On entend par excipient, toute substance associée au PA d'un médicament et dont la fonction est de faciliter l'administration, la conservation et le transport de ce PA jusqu'à son site d'absorption. Il doit être physiquement stable et le plus inerte possible.

Toute modification dans la sélection des excipients d'un médicament pourra entraîner une variation de la fraction de PA disponible dans la circulation générale.

### I.3.b Les excipients à effets notoires (EEN)

L'utilisation de certains excipients peut entraîner des effets indésirables et donc des précautions d'emploi chez des patients intolérants ou allergiques à une substance donnée (ex: phénylcétonurie). La liste des EEN, révisée le 9 Mars 2009 et établie à l'époque par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), permet de regrouper toutes les substances susceptibles d'induire des effets indésirables.<sup>3</sup> Les laboratoires pharmaceutiques doivent obligatoirement inscrire les EEN dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Il est important pour le pharmacien de **vérifier la présence d'EEN** lors de la substitution.

## I.4 Dénomination du médicament générique

Selon le Code de la sécurité sociale (CSS) (article L162-17-1)<sup>4</sup>, les médicaments génériques remboursés doivent impérativement porter un nom spécifique. Deux dénominations sont autorisées :

- **la dénomination commune internationale** (DCI) suivie du nom de marque ou du fabricant (ex: Amoxicilline® Sandoz).
- **un nom de fantaisie** suivi du suffixe « Gé » (ex : Amodex® Gé).

Amoxicilline® Sandoz et Amodex® Gé sont deux spécialités génériques du Clamoxyl®.

## I.5 Le répertoire des médicaments génériques

Une fois l'autorisation de mise sur le marché (AMM) accordée par le directeur de l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et suite à une publication au journal officiel, la spécialité est inscrite au répertoire des médicaments génériques.<sup>5</sup> Cette inscription est la condition sine qua non pour la substitution par le pharmacien, elle garantit l'efficacité et la sécurité du traitement. Il s'agit d'une base légale pour la substitution.

Ce répertoire classe par groupe les spécialités de référence (R), les spécialités génériques associées (G) et les spécialités substituables (S). Ces dernières ne concernent que les formes pharmaceutiques orales à libération modifiée (ex : comprimé à libération prolongée (LP)/ gélule LP).

Les EEN sont renseignés au sein de ce répertoire, ce qui facilite la sélection du médicament générique adéquat pour les patients intolérants.

**Tableau 1 : Exemple d'un groupe générique.<sup>5</sup>**

**Dénomination commune : FORMOTEROL (FUMARATE DE) DIHYDRATE**

**Voie inhalée**

Groupe générique : FORMOTEROL (FUMARATE DE) DIHYDRATE 12 microgrammes - **FORADIL 12 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule**

|   | <b>Spécialités pharmaceutiques</b>                                                                                                  | <b>Excipients à effet notoire</b> |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| R | FORADIL 12 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule, NOVARTIS PHARMA SAS, NOVARTIS PHARMA SAS - RUEIL MALMAISON (exploitant). |                                   |
| G | FORMOTEROL BIOGARAN 12 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule, BIOGARAN, BIOGARAN - COLOMBES (exploitant).                  | Lactose.                          |

## II/ PHARMACOLOGIE DU MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE

### II.1 Aspects pharmacocinétiques

La pharmacocinétique est l'étude descriptive qualitative et quantitative du devenir du médicament dans un organisme vivant. On peut distinguer quatre étapes pharmacocinétiques majeures, l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination du médicament par l'organisme.<sup>6</sup>

#### II.1.a Notion de biodisponibilité

En règle générale, pour qu'un PA puisse agir sur son site d'action, il faut qu'il soit présent en quantité suffisante dans la circulation générale.

La biodisponibilité est l'évaluation de la fraction de la dose administrée présente dans la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint.

Pour évaluer une biodisponibilité, on utilise :

- **La fraction biodisponible**, exprimée par le **facteur F**, il varie de 0 à 1 et représente la fraction de la dose administrée disponible dans la circulation générale. Par définition, par voie intraveineuse (IV), 100% de la dose administrée sera présente dans la circulation générale, donc  $F = 1$ . Pour une administration par Voie Orale (VO), le PA devra passer la barrière intestinale, il sera ensuite éventuellement métabolisé par le foie (effet de premier passage hépatique) avant d'atteindre la circulation générale, on retrouvera donc seulement une fraction de la dose administrée, donc  $0 < F < 1$ .
- **Le facteur vitesse**, évalué en prenant en compte la concentration maximale atteinte dans la circulation générale notée **C<sub>max</sub>** et le délai d'obtention de cette concentration noté **T<sub>max</sub>**.

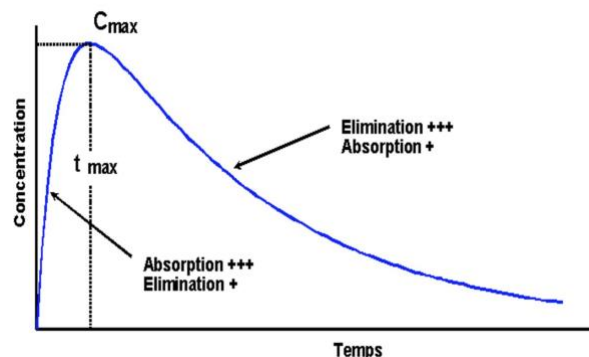
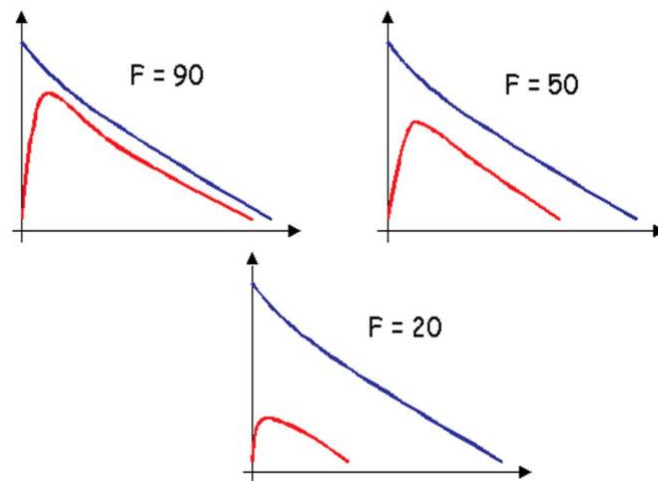


Figure 1 : Concentration plasmatique en PA en fonction du temps <sup>7</sup>

Pour calculer le facteur  $F$  de biodisponibilité, on compare les aires sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC) ou AUC (Area Under the Curve) après l'administration de chaque forme. Ces aires sont proportionnelles à la quantité de PA présent dans la circulation générale.



**Figure 2 : Variation du facteur  $F$  selon la voie d'administration (IV/VO)<sup>7</sup>**

Il est important de distinguer :

- la **biodisponibilité absolue** qui représente le rapport de la fraction biodisponible d'une voie d'administration donnée à celle obtenue par voie IV (100%, par définition), dans le but de calculer la dose à administrer lors d'un relais de la voie IV par une autre voie (ex: figure 2).
- la **biodisponibilité relative** qui correspond à la comparaison de la fraction disponible au cours du temps de deux formes du médicament administrées par une même voie (ex : comprimé vs gélule) ou de deux formes administrées par deux voies distinctes. Pour effectuer cette comparaison, on utilise les paramètres  $F$ ,  $C_{max}$  et  $T_{max}$ . Elle permet d'évaluer la bioéquivalence entre deux médicaments ou entre deux voies d'administration.

L'interprétation de la biodisponibilité relative de deux formes distinctes est à rapprocher de la biodisponibilité absolue. Par exemple, si la biodisponibilité relative d'un comprimé est doublée par rapport à un sirop, les conséquences ne seront pas les mêmes si  $F = 3\%$  ou si  $F = 30\%$ . De plus, des études ont prouvé que plus la biodisponibilité d'un médicament est basse, plus la variabilité inter-sujet est importante.<sup>8</sup>

## II.1.b Notion de bioéquivalence

Théoriquement, deux médicaments sont considérés comme bioéquivalents lorsque leur biodisponibilité est équivalente. Ainsi, l'exposition à la substance active au cours du temps sera la même et par conséquent l'efficacité inchangée.<sup>9</sup> Pour démontrer que deux médicaments sont bioéquivalents, il est nécessaire de réaliser des essais de bioéquivalences.

## II.2 Essais de bioéquivalence

Les protocoles d'un essai de bioéquivalence et l'interprétation de ses résultats sont décrits dans une ligne directrice de l'agence européenne des médicaments (EMA).<sup>9</sup>

Ce sont généralement des essais croisés (cross-over), réalisés chez des volontaires sains (en moyenne 12 à 36 sujets) issus d'un groupe homogène (âge, sexe, corpulence, tabagisme, alcool...). Les conditions d'administration du produit doivent être normalisées. Les prises doivent avoir lieu à heure fixe, avec un volume de liquide défini (souvent 150 ml) et à jeun. Chaque sujet va recevoir successivement le médicament générique et le médicament princeps dans un ordre aléatoire, en respectant un intervalle de temps d'au moins cinq fois la demi-vie d'élimination entre les deux prises de manière à éliminer la substance active avant la deuxième administration (phase de « wash out »). Après chaque administration, plusieurs prélèvements sanguins sont effectués à intervalle régulier afin d'évaluer la concentration plasmatique du PA au cours du temps.

La courbe des concentrations plasmatiques en PA au cours du temps permet d'identifier les trois paramètres pharmacocinétiques, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> et l'AUC. Pour chaque sujet, on obtient donc deux courbes, les moyennes des AUC et des C<sub>max</sub> mesurées aux T<sub>max</sub> du médicament générique et du médicament de référence sont calculées.

On réalise ensuite le rapport entre les moyennes des AUC du générique et les moyennes des AUC du princeps avec un intervalle de confiance à 90%. Il en est de même pour les C<sub>max</sub> aux T<sub>max</sub>. Pour rappel, un intervalle de confiance à 90% a une probabilité de 90% de contenir la vraie valeur du paramètre estimé.

**La bioéquivalence sera démontrée si l'intervalle de confiance à 90% du rapport des moyennes générique/référence pour les paramètres étudiés est compris entre 80% et 125%.**

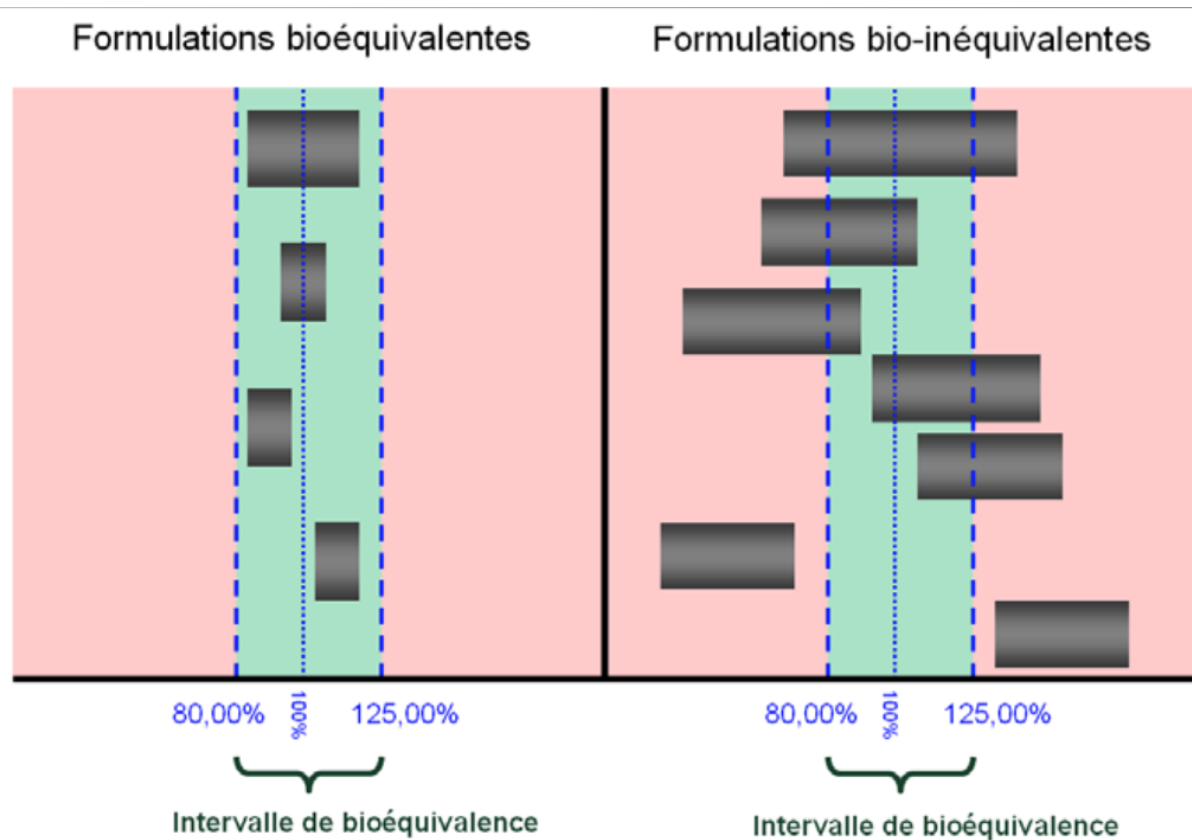


Figure 3 : Exemple de formulations bioéquivalentes et bio-inéquivalentes <sup>9</sup>



**DEUX MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES D'UN MÊME PRINCEPS NE SONT PAS NÉCESSAIREMENT BIOÉQUIVALENTS ENTRE EUX !**

### II.3 Le cas des médicaments à marge thérapeutique étroite

Un médicament à marge thérapeutique étroite (MTE) est un médicament pour lequel la différence entre la dose efficace et la dose toxique est faible.<sup>10</sup>

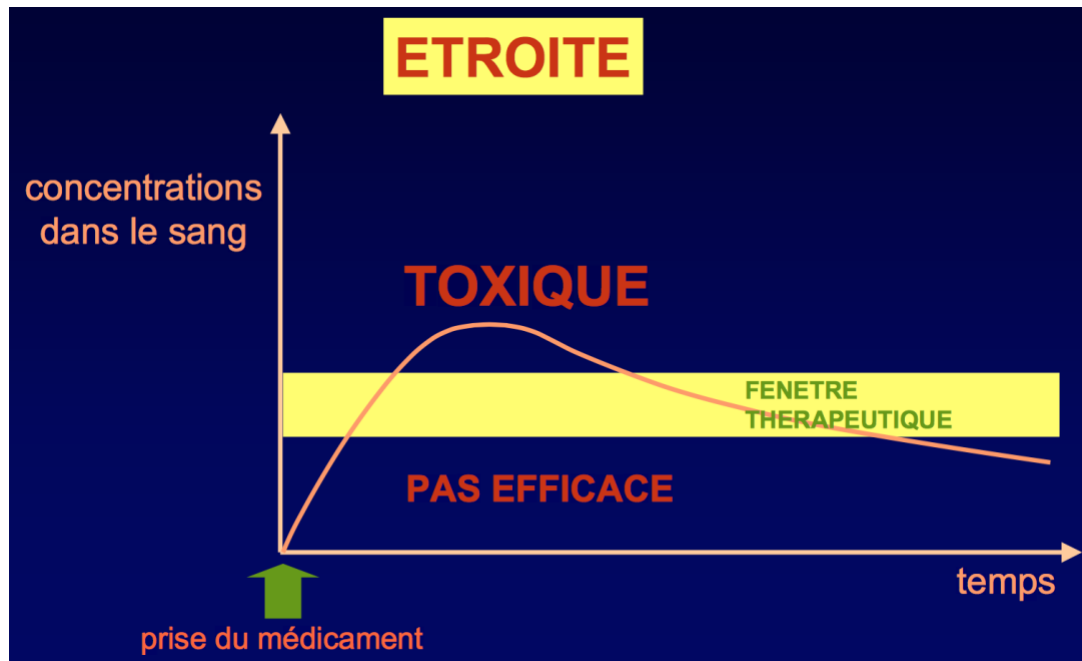


Figure 4 : Exemple de médicament à MTE <sup>11</sup>

On retrouve principalement ces médicaments dans les classes thérapeutiques suivantes :

- Anti-arythmiques
- Antiépileptiques
- Anticoagulants oraux
- Digitaliques
- Immunosuppresseurs
- Théophylline
- Hormones thyroïdiennes

Du fait de la variabilité inter et intra-individuelle, un monitoring des concentrations plasmatiques doit être effectué pour adapter la posologie et ainsi garantir l'efficacité du traitement. Un écart minime de dose administrée pourra rendre le traitement inefficace ou bien entraîner des effets indésirables. **Pour minimiser les risques, l'intervalle de bioéquivalence des médicaments génériques à MTE est resserré à 90-111%.**<sup>9</sup>

Lors de la substitution, il convient de s'assurer de la stabilité du traitement délivré, il est important de ne pas « switcher » entre deux génériques pour éviter un écart de dose trop important.

## II.4 Pharmacovigilance, définition et actions

La pharmacovigilance est la discipline ayant pour objet la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des risques d'effets indésirables des médicaments. Elle permet notamment de déceler des effets indésirables rares qui n'ont pas été observés lors des études cliniques avant la commercialisation.

Les études de pharmacovigilance sont réalisées pour tous les médicaments, que ce soit un médicament générique ou non et tant qu'ils sont commercialisés. Elles sont basées sur le recueil des notifications spontanées réalisées par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, dentistes, sages-femmes...) ou directement par les patients.

L'EMA a permis d'organiser et de structurer un système de pharmacovigilance au niveau européen. Il existe un recueil et une validation décentralisée au niveau de chaque état membre, puis une évaluation suivie d'avis et/ou de décisions au niveau européen.<sup>12</sup>

En France, il existe 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

### III/ CYCLE DE DÉVELOPPEMENT DU GÉNÉRIQUE

#### III.1 Brevets et Droits de propriété intellectuelle

Les différentes données issues de la recherche qui permettent d'élaborer un médicament innovant sont protégées par des brevets qui confèrent à l'industriel une exclusivité commerciale pour une durée déterminée.

Selon l'organisation mondiale du commerce (OMC), un médicament et ses procédés de fabrication sont brevetables en respectant les conditions de l'Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC). Le médicament s'apparente ici à un objet brevetable.

Ainsi, selon «*L'accord sur les ADPIC*

*Article 27*

*Objet brevetable*

*Sous réserve des dispositions des paragraphes 2 et 3, un brevet pourra être obtenu pour toute invention, de produit ou de procédé, dans tous les domaines technologiques, à condition qu'elle soit nouvelle, qu'elle implique une activité inventive et qu'elle soit susceptible d'application industrielle(5). Sous réserve des dispositions du paragraphe 4 de l'article 65, du paragraphe 8 de l'article 70 et du paragraphe 3 du présent article, des brevets pourront être obtenus et il sera possible de jouir de droits de brevet sans discrimination quant au lieu d'origine de l'invention, au domaine technologique et au fait que les produits sont importés ou sont d'origine nationale. »<sup>13</sup>*

« *Article 33*

*Durée de la protection*

*La durée de la protection offerte ne prendra pas fin avant l'expiration d'une période de 20 ans à compter de la date du dépôt. »<sup>14</sup>*

En France, les brevets sont délivrés par l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI) pour une période de 20 ans, non renouvelable, à compter de la date de demande de dépôt.

En général, le laboratoire pharmaceutique dépose une demande de brevet le plus tôt possible pour éviter la concurrence, bien avant que l'AMM ne soit délivrée par l'ANSM. Il s'écoule en moyenne 10-12 ans entre la demande de dépôt du brevet et l'obtention de l'AMM. La molécule et les procédés de fabrication sont donc protégés pour une **durée moyenne de 8-10 ans** après commercialisation.

### III.2 Le certificat complémentaire de protection (CCP)

En raison du délai important entre le dépôt du brevet et l'obtention de l'AMM, période pendant laquelle le laboratoire pharmaceutique ne peut pas profiter des retombées économiques, un titre spécial a été créé, le CCP, qui permet de protéger le médicament pour **5 années supplémentaires**. Le propriétaire du brevet doit présenter sa demande de CCP dans un délai de 6 mois après l'obtention de la première AMM auprès de l'INPI.<sup>15</sup>

Ainsi, le médicament princeps est donc **protégé pendant une durée moyenne de 13 à 15 ans** après obtention de l'AMM.

### III.3 La protection des données

Les différentes données contenues dans le dossier d'AMM sont totalement protégées pendant une **période de 8 ans**. Les autorités compétentes sont tenues de garder les informations secrètes. Il est impossible pour un autre laboratoire de faire référence à ce dossier.<sup>16</sup>

Au bout de 8 ans, il est possible d'utiliser ces données afin d'anticiper la chute du ou des brevets, mais il faudra patienter encore 2 années pour obtenir une AMM, voire une 3e année, si pendant la période des 8 années une nouvelle indication thérapeutique apportant un avantage clinique important est accordée au médicament princeps.

### III.4 La naissance du médicament générique

Une fois les brevets et le CCP caducs, la molécule et les procédés de fabrication tombent dans le domaine public. Le médicament princeps peut être copié en vue du développement du médicament générique. Pour être commercialisé, un médicament générique doit impérativement obtenir une AMM. La demande d'AMM est basée sur un **dossier allégé**. En effet, les données des essais précliniques et cliniques étant connues et validées par les autorités compétentes depuis plusieurs années, il suffira au laboratoire souhaitant commercialiser le générique, d'inclure les données concernant la qualité des matières premières et des procédés de fabrication, ainsi que les études portant sur la biodisponibilité qui démontrent la bioéquivalence entre le générique et le princeps.

Pour obtenir l'AMM, il existe les mêmes procédures d'enregistrement que pour le médicament princeps, à savoir :

- **La procédure nationale**, pour des médicaments commercialisés au sein du territoire, c'est l'ANSM qui évalue la demande en France.
- **Les procédures européennes**, pour des médicaments commercialisés dans plusieurs pays européens. Il existe la **procédure centralisée**, où l'AMM est délivrée par l'EMA, la **procédure de reconnaissance mutuelle**, dans ce cas le médicament possède déjà

une AMM délivrée par un État membre de l'Union européenne (UE) et souhaite l'étendre à un ou plusieurs pays. Enfin, **la procédure décentralisée**, le médicament a obtenu une AMM hors de l'UE, le dossier est analysé par un État membre de l'UE et choisi par le demandeur de l'AMM. Pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée, en France, c'est l'ANSM qui évalue les dossiers.<sup>17</sup>

### III.5 Le prix des médicaments génériques

En France, le prix des médicaments (princeps ou génériques) inscrits sur la liste des produits remboursables est réglementé par le code de la sécurité sociale. Tandis que les prix sont libres pour les médicaments non remboursables.<sup>18</sup>

Pour les médicaments remboursables, génériques ou non, les prix fabricants hors taxes (PFHT) sont fixés par convention entre le laboratoire et le comité économique des produits de santé (CEPS).<sup>17</sup> Le prix du médicament générique est fixé depuis 2012 avec une **décote de -60 %** par rapport au PFHT du médicament d'origine (la décote était moindre avant 2012). **Le médicament d'origine subit une baisse du PFHT de 20%** à la commercialisation du premier générique ou, si le délai d'arrivée du générique s'avère trop long, à l'échéance de son brevet.

**Après 18 mois** de commercialisation du premier médicament générique, le prix du médicament d'origine **baisse à nouveau de 12,5 %** et celui des médicaments génériques de **7 %**, sauf si le groupe générique est placé sous TFR (tarif forfaitaire de responsabilité) à cause d'un taux de substitution jugé trop faible (<65 %).<sup>19</sup>

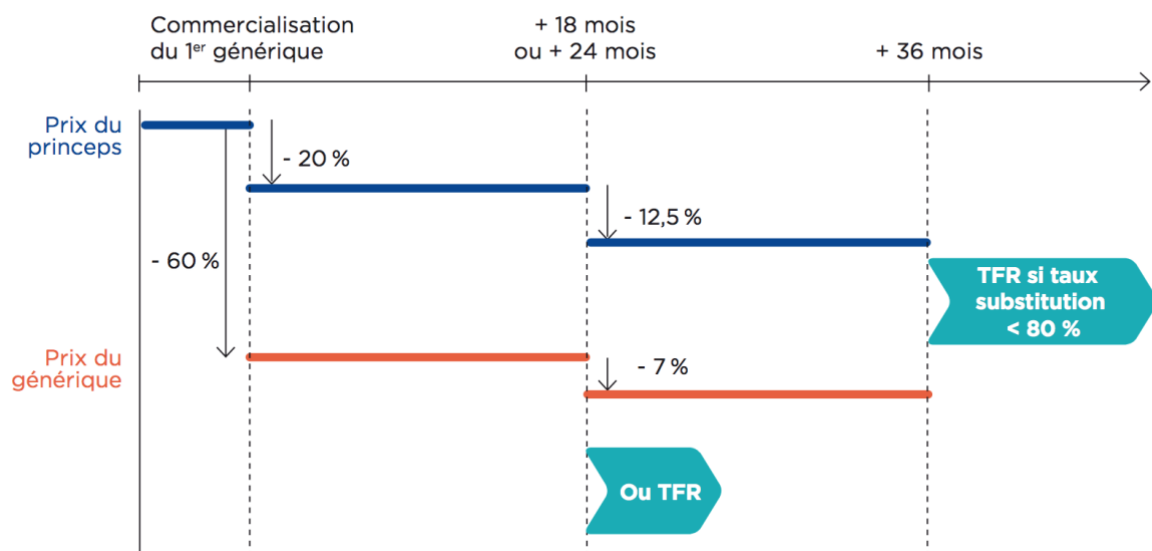


Figure 5 : Le prix des médicaments génériques vs princeps<sup>19</sup>

Le prix toute taxe comprise (TTC) d'un médicament (princeps ou générique) se décompose de la manière suivante : PFHT + marge grossiste + marge pharmacien auxquels on ajoute la taxe sur la valeur ajoutée (TVA).

Pour les médicaments remboursables, la marge du pharmacien est composée d'un pourcentage du prix de vente du médicament et d'un honoraire de dispensation de 1,02 € par boîte délivrée, cet honoraire s'élève à 2,76 € s'il s'agit d'un conditionnement de 3 mois. La TVA est fixée à 2,10% pour les médicaments remboursables et à 10% pour les médicaments qui ne le sont pas.

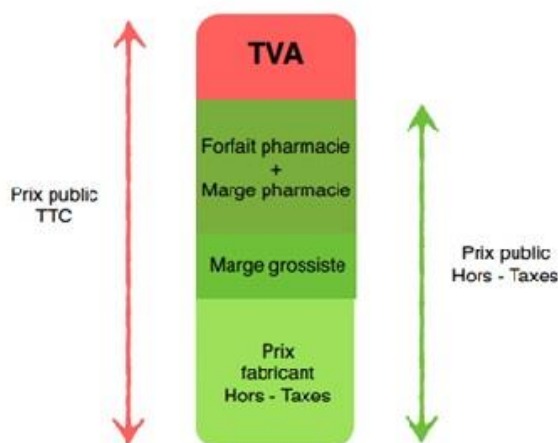


Figure 6 : Décomposition du prix du médicament <sup>21</sup>

### III.6 Prise en charge par la sécurité sociale

Le taux de remboursement du médicament est fixé en fonction du **service médical rendu** (SMR) et de **l'amélioration du service médical rendu** (ASMR), ils sont évalués par la commission de transparence (CT) de la haute autorité de santé (HAS).

Concernant le SMR, la CT évalue l'efficacité du médicament, ses effets indésirables, sa place dans la stratégie thérapeutique et son intérêt pour la santé publique. En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis : **important** (remboursement par la sécurité sociale à hauteur de 65%), **modéré** (30%), **faible** (15%) ou **insuffisant** (0%).<sup>22</sup> Le médicament générique possède automatiquement le même SMR que la spécialité de référence.

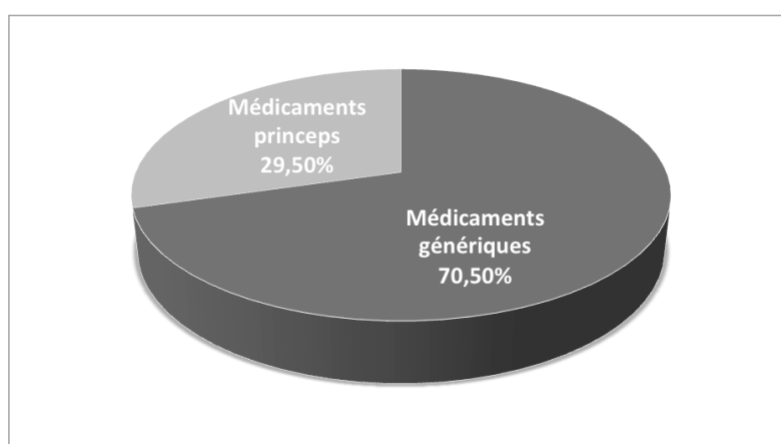
L'ASMR permet d'évaluer le progrès d'une molécule vis-à-vis des traitements existants selon 5 niveaux, de I (majeur) à V (absence de progrès) et conditionne le niveau de prise en charge par la sécurité sociale. Pour le médicament générique, l'ASMR est de niveau V puisqu'il s'agit de la même molécule, mais il est tout de même remboursé car il apporte une économie non négligeable.

## B. LE MARCHÉ DU MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE EN FRANCE

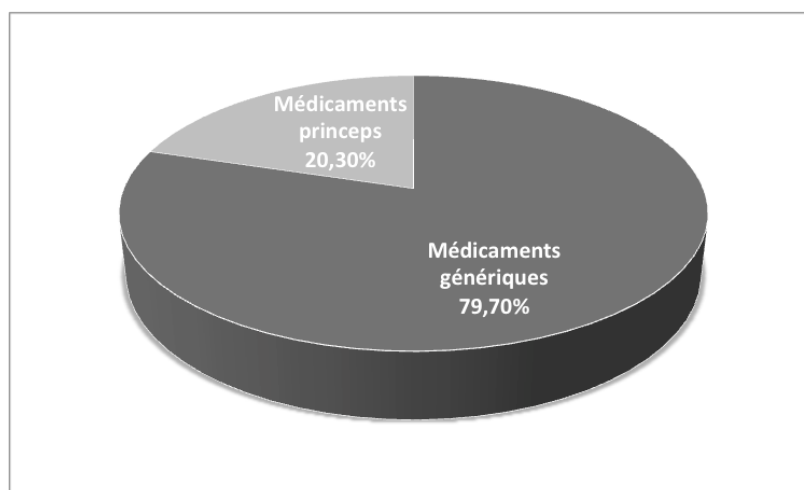
### I/ ANALYSE DU MARCHÉ

#### I.1 État des lieux de la consommation du médicament générique

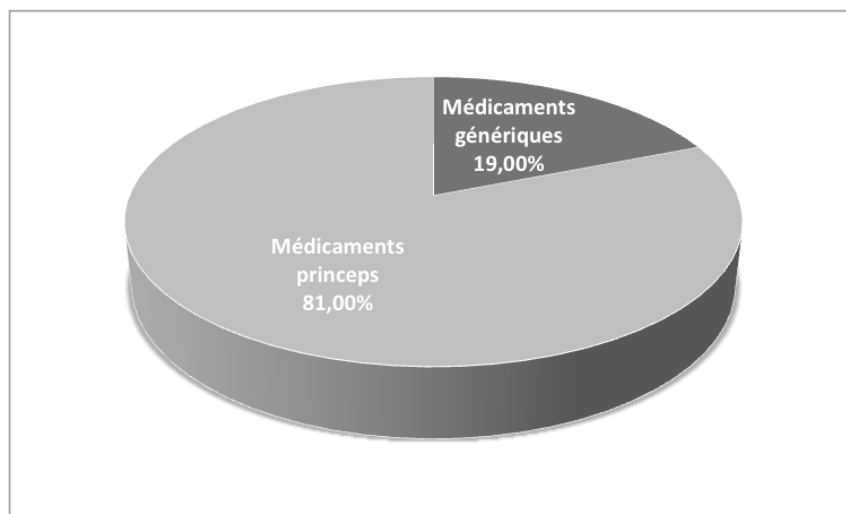
Selon l'association GEMME (GENérique, MÊme Médicament), en France, plus d'une boîte de médicament vendue sur trois seraient un médicament générique (36%) en 2016. La part de marché du générique a évolué de 6,5% en volume, pour un atteindre 900 millions de boîtes.<sup>23</sup>



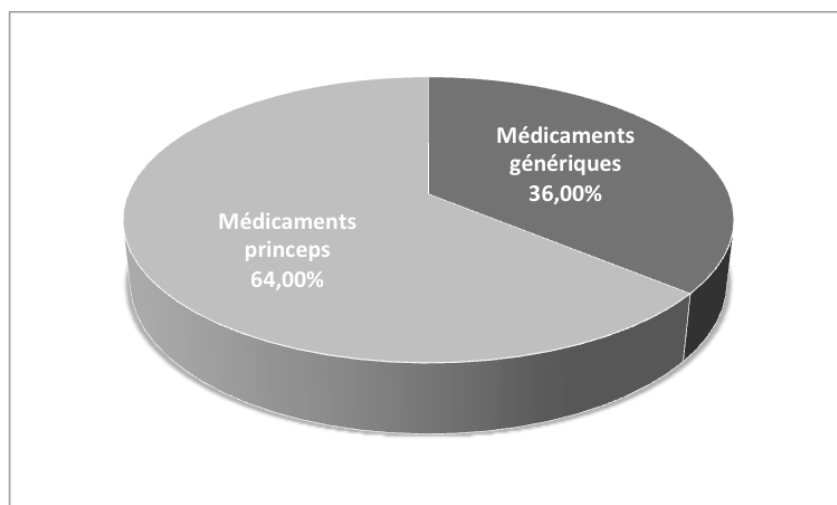
**Figure 7 : Part du chiffre d'affaires (CA) des médicaments génériques dans le CA total des médicaments appartenant au répertoire (décembre 2016 - source : GERS)**



**Figure 8 : Part en volume des médicaments génériques au sein du répertoire. (décembre 2016 - source : GERS)**



**Figure 9 : Part du CA des médicaments génériques dans le marché total.  
(décembre 2016 - source : GERS)**



**Figure 10 : Part en volume des médicaments génériques dans le marché total.  
(décembre 2016 - source : GERS)**

En 2016, la vente des médicaments génériques représentait **19% du CA du marché total** et **36% en volume**. La part des génériques vendue au sein du répertoire était de **79,7%**. Ces chiffres sont donnés par le GIE-GERS, un groupement d'intérêt économique créé par les entreprises de l'industrie pharmaceutique.

Selon la LEEM, en 2016, le marché total, tous médicaments confondus (hôpitaux et officines), s'élève à **54 milliards d'euros de CA**. Le marché des médicaments inscrits dans le répertoire des génériques (médicaments princeps + médicaments génériques) représente 5,5 milliards d'euros de CA, soit 2 milliards pour les princeps et **3,5 milliards pour les génériques**.<sup>24</sup>

## I.2 Evolution du marché des génériques

**Tableau 2 : Évolution du marché des médicaments génériques** <sup>24</sup>

### ÉVOLUTION DU MARCHÉ DES GÉNÉRIQUES

Source : Leem d'après Gers

\* Le répertoire des génériques comprend les principes (molécules originales) et les génériques.

| Année       | Répertoire des génériques en %<br>du marché remboursable |              | Génériques en %<br>du répertoire des génériques |              |
|-------------|----------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------|--------------|
|             | En valeur                                                | En volume    | En valeur                                       | En volume    |
| 2000        | 12,6%                                                    | 18,4%        | 21,5%                                           | 31,0%        |
| 2001        | 13,9%                                                    | 20,4%        | 23,0%                                           | 33,7%        |
| 2002        | 14,2%                                                    | 20,9%        | 29,3%                                           | 40,7%        |
| 2003        | 13,2%                                                    | 23,6%        | 40,9%                                           | 52,5%        |
| 2004        | 14,7%                                                    | 23,0%        | 45,5%                                           | 57,2%        |
| 2005        | 17,0%                                                    | 25,2%        | 47,0%                                           | 59,8%        |
| 2006        | 17,2%                                                    | 27,5%        | 50,6%                                           | 61,1%        |
| 2007        | 15,6%                                                    | 26,8%        | 61,5%                                           | 69,0%        |
| 2008        | 15,2%                                                    | 27,3%        | 66,9%                                           | 74,3%        |
| 2009        | 20,4%                                                    | 32,4%        | 58,8%                                           | 70,8%        |
| 2010        | 23,6%                                                    | 34,6%        | 56,0%                                           | 68,0%        |
| 2011        | 25,1%                                                    | 35,1%        | 54,1%                                           | 67,4%        |
| 2012        | 27,9%                                                    | 37,5%        | 57,9%                                           | 71,2%        |
| 2013        | 27,9%                                                    | 40,0%        | 66,7%                                           | 77,0%        |
| 2014        | 27,2%                                                    | 41,3%        | 66,9%                                           | 76,1%        |
| 2015        | 29,3%                                                    | 44,5%        | 63,9%                                           | 75,3%        |
| <b>2016</b> | <b>30,7%</b>                                             | <b>47,1%</b> | <b>62,9%</b>                                    | <b>75,7%</b> |

Nous pouvons constater que le marché des médicaments génériques progresse d'année en année. La part en volume des médicaments vendus appartenant au répertoire des génériques ne cesse de croître. La part en valeur, quant à elle, subit les baisses de prix du marché, sa progression est donc moins significative.

La progression du marché des médicaments génériques est le résultat de plusieurs facteurs :

- **L'élargissement du répertoire** des génériques (chute des brevets).
- **La prescription au sein du répertoire** par les médecins.
- **La participation du pharmacien d'officine** (substitution).

### I.3 Économies réalisées

En moyenne 30% moins chers que les princeps, les médicaments génériques ont permis de réaliser d'importantes économies. En 2016, l'économie réalisée par la sécurité sociale s'élevait à 2,2 milliards d'euros. Depuis l'an 2000, ce sont pas moins de **22 milliards d'euros** qui ont été économisés. Ces sources d'économies sont encore loin d'être épuisées, le développement de la rémunération à la performance des médecins et l'arrivée dans le domaine public de plusieurs molécules soutiendront ce marché jusqu'en 2020. Une partie de l'argent généré permet la prise en charge de nouveaux traitements onéreux comme les anticancéreux.<sup>24, 25</sup>

### I.4 Taux de substitutions cibles

L'**objectif national de substitution est de 86%**. Cependant, les taux cibles de certaines molécules peuvent varier en fonction de l'arrivée plus ou moins récente sur le marché du médicament générique, mais aussi en fonction de leur classe pharmacologique.

**Tableau 3 : Taux de substitutions cibles en 2017 (source ANSM)**

| INDICATEUR                      | OBJECTIF NATIONAL |
|---------------------------------|-------------------|
| ATORVASTATINE                   | 90 %              |
| ESOMEPRAZOLE                    | 85 %              |
| CLOPIDOGREL                     | 80 %              |
| OMEPRAZOLE                      | 95 %              |
| OLANZAPINE                      | 90 %              |
| ESCITALOPRAM                    | 90 %              |
| PRAVASTATINE                    | 95 %              |
| MONTELUKAST                     | 85 %              |
| SIMVASTATINE                    | 96 %              |
| TRAMADOL + PARACETAMOL          | 90 %              |
| PANTOPRAZOLE                    | 95 %              |
| METFORMINE                      | 95 %              |
| RAMIPRIL                        | 95 %              |
| NEBIVOLOL                       | 85 %              |
| CEFPODOXIME                     | 95 %              |
| LANSOPRAZOLE                    | 75 %              |
| LERCANIDIPINE                   | 90 %              |
| ANASTROZOLE                     | 70 %              |
| GLICLAZIDE                      | 80 %              |
| IRBESARTAN                      | 85 %              |
| RABEPRAZOLE                     | 85 %              |
| LETROZOLE                       | 70 %              |
| CANDESARTAN                     | 80 %              |
| AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE | 95 %              |
| VENLAFAXINE                     | 90 %              |
| IRBESARTAN + HCTZ               | 85 %              |
| REPAGLINIDE                     | 90 %              |

## I.5 Analyse des taux de substitutions (France, Haute-Garonne, Tarn)

**Tableau 4 : Données des taux de substitution (source CNAMTS)**

### Taux de médicaments génériques

Données mensuelles - source : CNAMTS

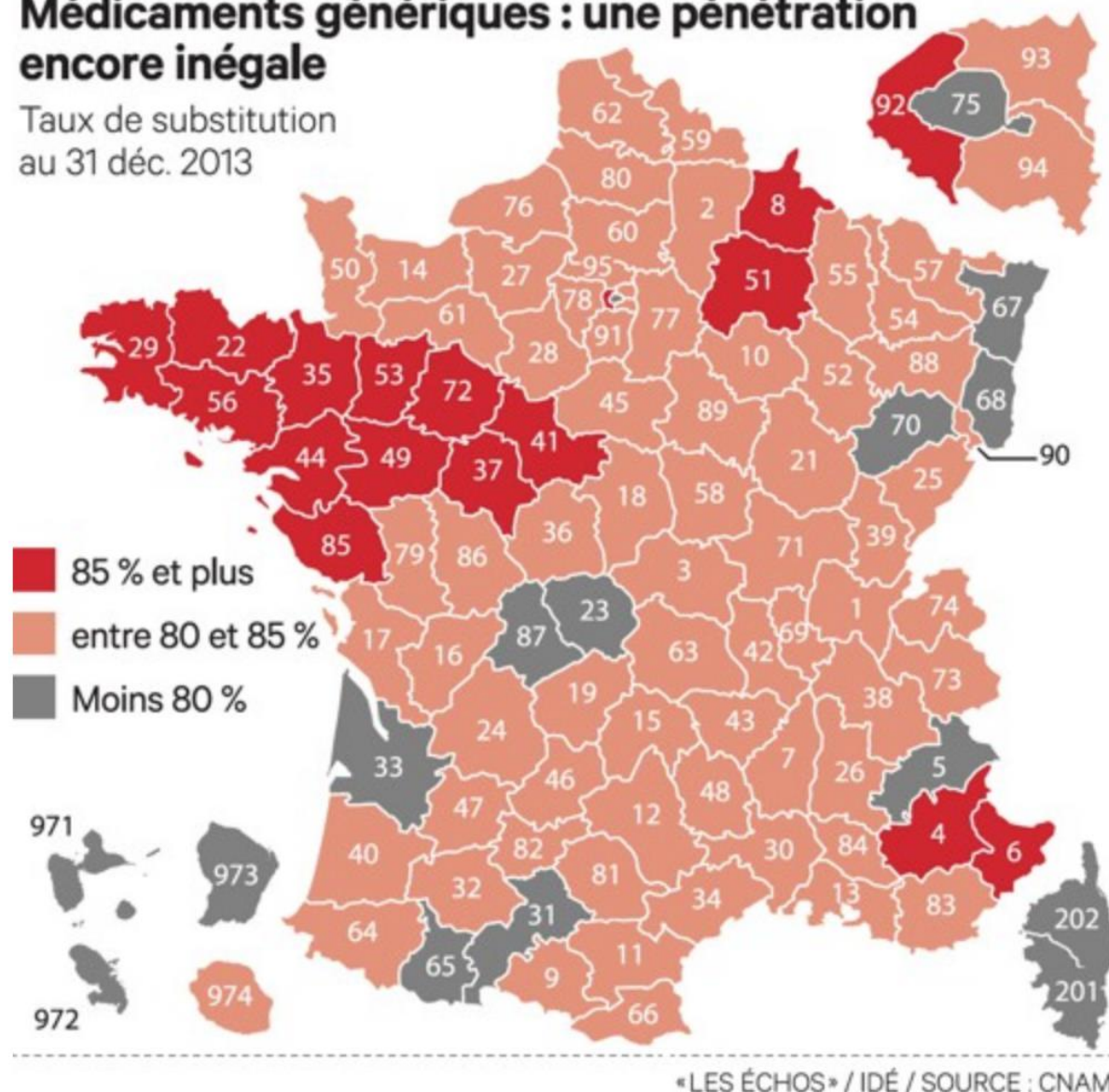
| Période        | Haute-Garonne | Tarn   | National |
|----------------|---------------|--------|----------|
| Janvier 2015   | 82,57%        | 83,26% | 82,81%   |
| Février 2015   | 83,65%        | 83,36% | 83,28%   |
| Mars 2015      | 82,79%        | 82,88% | 82,73%   |
| Avril 2015     | 82,48%        | 82,70% | 82,56%   |
| Mai 2015       | 82,23%        | 82,37% | 82,26%   |
| Juin 2015      | 82,63%        | 83,66% | 82,47%   |
| Juillet 2015   | 82,22%        | 84,75% | 82,16%   |
| Août 2015      | 81,94%        | 84,52% | 82,21%   |
| Septembre 2015 | 83,15%        | 85,70% | 82,95%   |
| Octobre 2015   | 83,19%        | 85,74% | 83,23%   |
| Novembre 2015  | 82,83%        | 85,60% | 83,10%   |
| Décembre 2015  | 83,62%        | 85,79% | 83,43%   |
| Janvier 2016   | 83,38%        | 85,77% | 82,88%   |
| Février 2016   | 83,75%        | 86,08% | 83,09%   |
| Mars 2016      | 83,80%        | 86,13% | 83,22%   |
| Avril 2016     | 83,76%        | 86,06% | 83,22%   |
| Mai 2016       | 83,63%        | 86,00% | 83,18%   |
| Juin 2016      | 83,59%        | 85,98% | 83,19%   |
| Juillet 2016   | 83,50%        | 85,94% | 83,16%   |
| Août 2016      | 83,34%        | 85,85% | 83,11%   |
| Septembre 2016 | 83,31%        | 85,83% | 83,15%   |
| Octobre 2016   | 83,35%        | 85,87% | 83,22%   |
| Novembre 2016  | 83,36%        | 85,88% | 83,28%   |
| Décembre 2016  | 83,42%        | 85,94% | 83,36%   |
| Janvier 2017   | 84,50%        | 86,70% | 84,61%   |
| Février 2017   | 84,25%        | 86,54% | 84,50%   |
| Mars 2017      | 84,05%        | 86,38% | 84,38%   |
| Avril 2017     | 83,91%        | 86,22% | 84,28%   |
| Mai 2017       | 83,75%        | 86,08% | 84,14%   |

**Taux de médicaments génériques** : nombre de boîtes de génériques remboursées tous prescripteurs hors médicaments sous tarif forfaitaire de responsabilité / nombre de boîtes de médicaments remboursées tous prescripteurs appartenant au répertoire des génériques, hors médicaments sous tarif forfaitaire de responsabilité

Le taux de substitution au niveau national est de **84,14%** en mai 2017, à environ 2% de l'objectif fixé par la sécurité sociale. Il est de 83,75% en Haute-Garonne, proche de la moyenne nationale. Dans le Tarn, le taux est plus élevé et l'objectif est atteint avec 86%. On peut constater une progression plus importante du taux de substitution dans le département du Tarn à partir de juin 2015, cette progression sera détaillée par la suite.

## Médicaments génériques : une pénétration encore inégale

Taux de substitution  
au 31 déc. 2013



**Figure 11 : Répartition des taux de substitution selon les départements**

Cette carte, de 2013, nous permet de constater la disparité des taux entre les différents départements. Ainsi, la région Bretagne figure parmi les bons élèves, avec plus de 85% de substitution.

Aujourd'hui, la progression du taux de substitution et la prescription au sein du répertoire des génériques représentent un enjeu économique important pour l'assurance maladie. Par conséquent, en fonction des résultats annuels propres à chaque officine, l'assurance maladie reverse une prime, il s'agit de la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP). Les indicateurs permettant de calculer la ROSP seront détaillés par la suite.

## **II/ FACTEURS FAVORISANT LE DÉVELOPPEMENT DES GÉNÉRIQUES**

L'évolution du taux de substitution s'explique par la mise en place de différentes mesures qui ont été prises depuis l'instauration du médicament générique à la fin des années 1990.<sup>26, 27</sup>

**Tableau 5 : Les mesures prises par les pouvoirs publics afin de promouvoir le générique**

| <b>DATES CLÉS</b>                  | <b>MESURES</b>                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>25 Janvier 1994</b>             | Accord cadre État/industrie incitant la création d'une offre générique.                                                                                                                                                       |
| <b>Ordonnance du 24 avril 1996</b> | 1 <sup>re</sup> définition du médicament générique introduite dans le CSP.                                                                                                                                                    |
| <b>1997</b>                        | Option conventionnelle médecins référents : engagement à prescrire les médicaments les moins onéreux à concurrence d'au moins 10% de la valeur de la prescription médicamenteuse, dont 3% au titre de médicaments génériques. |
| <b>1998</b>                        | Création du répertoire des groupes génériques                                                                                                                                                                                 |
| <b>Décret de 11 juin 1999</b>      | Le droit de substitution est accordé aux pharmaciens dans le cadre de la loi de financement de la sécurité sociale.                                                                                                           |
| <b>Décret du 27 août 2001</b>      | C'est l'AMM qui qualifie le médicament de « générique » et non plus l'inscription au répertoire.                                                                                                                              |
| <b>5 Juin 2002</b>                 | Accord conventionnel avec les médecins généralistes incitant la prescription en DCI en contrepartie d'une revalorisation de la consultation.                                                                                  |
| <b>Septembre 2003</b>              | Instauration du tarif forfaitaire de responsabilité (TFR)                                                                                                                                                                     |

|                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Décembre 2003</b><br>Article 19 Loi sur le financement de la sécurité sociale | Le médicament générique peut obtenir l'AMM avant la chute du brevet de l'AMM du princeps.                                                                                                                                                               |
| <b>Mai 2004</b>                                                                  | « inscription accélérée » au sein du répertoire des groupes génériques, il s'agit d'une inscription automatique des génériques, 60 jours après l'obtention de l'AMM.                                                                                    |
| <b>Août 2004</b>                                                                 | La définition de médicament générique est élargie : « 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. »       |
| <b>12 Janvier 2005</b>                                                           | Engagement des médecins libéraux à prescrire davantage au sein du répertoire des génériques (Maîtrise médicalisée des dépenses de santé).                                                                                                               |
| <b>18 Février 2005</b>                                                           | La notion d'AMM globale est introduite. Une spécialité princeps peut être utilisée pour une autre indication après obtention d'une nouvelle AMM, cependant les données relatives à son obtention ne seront pas protégées pour une durée supplémentaire. |
| <b>Septembre 2005</b>                                                            | L'assurance maladie met en place une campagne de communication globale ciblée sur le médicament générique.                                                                                                                                              |
| <b>Janvier 2006</b>                                                              | Accord entre les syndicats de pharmaciens et l'assurance maladie : Fixation d'un taux de pénétration des génériques à 70% pour fin 2006 en échange de l'abandon de la généralisation du TFR à l'ensemble du répertoire.                                 |
| <b>Mars 2006</b>                                                                 | Accord entre les syndicats de médecins et l'assurance maladie dans le but d'accroître la prescription des génériques.                                                                                                                                   |

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>28 Décembre 2006</b>                 | Avenant à la convention pharmaceutique portant le taux de pénétration à 75% pour fin 2007.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>26 Février 2007<br/>Loi 2007-248</b> | Il est possible de créer un groupe générique sans spécialité de référence (ex : paracétamol)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>15 Mars 2007<br/>LFFS</b>            | Mise en place du dispositif « tiers-payant contre générique » dans les départements n'ayant pas atteints l'objectif initial de pénétration des génériques de 70% à fin 2006.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Décembre 2007</b>                    | Avenant à la convention pharmaceutique portant le taux de pénétration à 80% pour fin 2008.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>2009<br/>LFFS</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>a) La prescription en DCI devient obligatoire pour les médicaments inscrits au répertoire.</li> <li>b) Modifications des règles d'inscription au répertoire des génériques : <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'identité exacte de la composition qualitative et quantitative en principe actif est élargie à la notion de « fraction thérapeutique active».</li> <li>- Possibilité d'inscription des formes gélules et comprimés oraux à libération modifiée au sein d'un même groupe de génériques, on ne fait plus de distinction entre les différentes formes pharmaceutiques.</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>9 Mars 2009</b>                      | Création du contrat d'amélioration des pratiques individuelles (CAPI) pour les médecins libéraux en accord avec l'assurance maladie. Il prévoit un engagement des médecins à prescrire davantage dans le répertoire certaines spécialités afin d'atteindre un taux cible. En contrepartie, l'assurance maladie reverse une prime annuelle en fonction des résultats.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>7 Juillet 2011<br/>LFFS</b>          | Instauration de 15 nouveaux TFR pour 5 molécules.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>29 Décembre 2011</b>                                                    | Obligation pour les médecins de prescrire en DCI avec possibilité de faire figurer le nom de fantaisie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>31 Janvier 2012</b>                                                     | Instauration de 25 nouveaux TFR et modification dans 55 autres groupes du montant du montant du TFR.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Arrêté du 4 mai 2012</b>                                                | Généralisation du « tiers-payant contre générique »<br>Nouvel objectif de pénétration à 85% pour fin 2012 avec une prime pour les officines atteignant cet objectif (ROSP). Des sanctions s'appliquent également en cas de taux inférieur à 60%.                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>14 Novembre 2014<br/>Décret 2014-1359</b>                               | Certification des logiciels d'aide à la prescription par la HAS garantissant une prescription en DCI.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Mars 2015<br/>Plan national de promotion des médicaments génériques</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Objectif : +5% de prescription en volume dans le répertoire. (41.3% en 2014, 47.1% en 2016)</li> <li>- Accroissement du générique à l'hôpital (gestion des achats).</li> <li>- Généralisation du dispositif « tiers-payant contre génériques » aux hôpitaux.</li> <li>- Nouvelles ROSP pour les médecins pour élargir la prescription au sein du répertoire et diminuer la mention « NS ».</li> <li>- Création d'ordonnances types par pathologie.</li> </ul> |
| <b>Mai 2015</b>                                                            | Actualisation de la ROSP pour les pharmaciens, nouvelle liste de 27 molécules cibles. Le pharmacien perçoit une prime s'il transmet le n° RPPS des prescripteurs à la sécurité sociale afin de pouvoir les identifier. Objectif de pénétration des génériques à 86% pour 2016. Sanctions si < 70%.                                                                                                                                                                                                     |
| <b>1<sup>er</sup> juillet 2015</b>                                         | Baisse de prix pour 55 groupes génériques et nouveaux TFR (IEC).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>18 Janvier 2016</b>                                                     | Création de 8 nouveaux groupes de génériques.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## II.1 Le droit de substitution

Le droit de substitution a été accordé aux pharmaciens le 12 juin 1999 (Art L.512-3 du CSP).<sup>28</sup> Le pharmacien a donc la possibilité de délivrer un autre médicament que celui prescrit par le médecin en respectant certaines conditions :

- La spécialité délivrée devra figurer dans le même groupe générique que le médicament prescrit.
- Pas de mention « non substituable » apposée de manière manuscrite devant le médicament et en toutes lettres par le prescripteur.
- Aucun coût supplémentaire pour l'assurance maladie.

Lors de la substitution, la vérification des EEN est primordiale. En effet, si le patient est amené à consulter de nouveau pour d'éventuels effets indésirables dus aux EEN, le coût global de la prise en charge sera plus élevé que si le princeps avait été délivré en première intention.

La mention « non substituable », inscrite par le médecin dans l'intérêt du patient est quelque peu remise en cause. Elle est très souvent utilisée de manière abusive par certains prescripteurs, parfois même ajoutée directement par les patients ou par les pharmaciens, elle peut être considérée comme un frein à l'expansion du générique.

## II.2 La prescription en DCI

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2015, la prescription en DCI est obligatoire pour tous les médicaments, qu'il s'agisse d'un médicament appartenant au répertoire des génériques ou non. La DCI correspond au nom scientifique international du médicament donné par l'OMS. L'utilisation de la DCI présente de nombreux avantages :

- Elle permet d'améliorer la sécurité d'emploi du médicament, en évitant toute redondance thérapeutique et donc un éventuel surdosage.
- Elle facilite l'enseignement des classes pharmacologiques grâce aux suffixes et préfixes établis par l'OMS.
- Elle facilite l'accès au médicament pour les personnes voyageant à l'international.
- Elle permet aussi un détachement de l'appartenance à une marque et facilite la substitution par le pharmacien.

Dans le cadre de la prescription en DCI, les mentions minimales à apposer sur l'ordonnance obéissent à des règles précises. Le prescripteur doit désigner le principe actif qu'il prescrit par sa DCI, en en précisant le dosage, la voie d'administration et la forme pharmaceutique.<sup>29</sup>

En 2016, selon l'assurance maladie, le taux de prescription en DCI atteint 45,4% contre 42,8% en 2014. Il existe donc une bonne marge de progression. A ce jour, aucune sanction n'est prévue par la loi si le médecin n'adhère pas à la règle.

### II.3 Le tiers-payant contre générique

Le dispositif « tiers-payant contre générique », a été appliqué en 2007 suite à la signature de l'avenant n°2 portant sur l'accord national de délivrance des génériques entre, d'une part, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), et d'autre part, la fédération des syndicats pharmaceutiques de France, l'union nationale des pharmacies de France et l'union des syndicats de pharmaciens d'officine.

Les modalités d'application sont prévues par l'article L.162-16-7 du Code de la sécurité sociale (CSS). Ce dispositif réserve le bénéfice de la dispense d'avance de frais aux seuls patients acceptant le médicament générique lorsqu'il existe. Il a d'abord été mis en place dans les départements où le taux de substitution était inférieur à 70%, puis a été étendu à toute la France en 2012 (avenant n°12).<sup>30</sup>

Lorsque la mention « non substituable » est inscrite de manière manuscrite devant une ou plusieurs spécialités, le patient conserve le bénéfice du tiers-payant. Les médicaments soumis au TFR ne sont pas concernés par cette mesure.

#### **➔ En règle générale**

Si un patient refuse le générique, il doit avancer les frais. Le pharmacien établit une feuille de soin papier que le patient adressera à sa caisse d'assurance maladie avec une copie de l'ordonnance afin de se faire rembourser. Si l'ordonnance comporte plusieurs médicaments inscrits au répertoire des génériques et que le patient refuse la substitution pour seulement une partie, le pharmacien devra établir deux factures, l'une avec le tiers-payant et l'autre hors tiers-payant.

#### **➔ Quelques exceptions**

Depuis le 15 juin 2015, la Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) du Tarn incite les pharmaciens d'officine à substituer les médicaments princeps même si la mention « non substituable » est apposée sur l'ordonnance. Cette mesure a pour but d'accroître sensiblement le taux de substitution dans le département. Effectivement, le taux est passé de 82.37% à 84.75% entre mai et juillet 2015, soit près de 2,5% de hausse en seulement deux mois (cf. Tableau 4).

Cette mesure existe aussi dans le département des Alpes-Maritimes (06) depuis 2012, où le taux de substitution est ainsi passé de 69% à plus de 80% en quelques mois. La CPAM du Var (83) demande également aux pharmaciens de pratiquer le tiers-payant uniquement en cas de délivrance de générique.

Dans l'Indre-et-Loire (37), l'assurance maladie ne permet plus aux pharmaciens de pratiquer le tiers-payant si le patient refuse la substitution d'au moins une molécule figurant sur l'ordonnance. Le patient doit avancer les frais de l'intégralité de l'ordonnance et envoyer la feuille de soin pour se faire rembourser.

#### II.4 Le tarif forfaitaire de responsabilité

Le TFR a été mis en place en 2003 dans le cadre de la loi de financement de la sécurité sociale.<sup>18</sup> Il concerne uniquement les groupes de génériques ayant un faible taux de pénétration. Il consiste à rembourser tous les médicaments d'un même groupe de générique, y compris le princeps, sur la base du prix des génériques. Ainsi, si le patient choisit le princeps, il devra régler la différence entre la base de remboursement du générique et le prix du médicament de marque. Cette mesure permet de responsabiliser le patient qui assume financièrement le choix de recourir à des médicaments princeps. Aujourd'hui, plus de 350 groupes de génériques sont soumis au TFR et figurent sur une liste disponible sur le site internet de l'assurance maladie (ameli.fr).

#### **➔ Le TFR permet-il réellement d'accroître le marché des génériques ?**

Le prix des médicaments sous TFR sont libres et ne sont plus calculés par accord entre le CEPS et le laboratoire. Pour éviter de perdre une grosse part de marché, beaucoup de laboratoires qui commercialisent des médicaments princeps ont aligné leur prix sur la base du TFR. Le patient n'ayant plus de supplément à payer, il choisit donc facilement le médicament de marque aux dépens du générique. Dans ce cas, le pharmacien est donc dans l'incapacité de promouvoir le générique puisqu'il n'est plus source d'économie pour notre système de santé. Le médicament générique sous TFR reste tout de même plus lucratif pour le pharmacien vis-à-vis du médicament de marque, l'effort de substitution est donc perçu de manière négative par le patient informé.<sup>31</sup>

#### II.5 La rémunération sur objectif de santé publique (ROSP)

L'arrêté du 28 novembre 2014 paru au journal officiel portant approbation de l'avenant n°3 à la convention nationale du 4 mai 2012 permet à la sécurité sociale de fixer des objectifs aux pharmaciens.<sup>32</sup> En contrepartie, elle reverse une prime appelée ROSP à chaque titulaire qui varie selon les résultats obtenus aux 5 missions suivantes :

- La substitution
- Les entretiens AVK
- Les entretiens avec les patients asthmatiques
- La transmission des numéros RPPS
- Les entretiens avec les patients sous anticoagulants oraux d'action directe

D'après le Quotidien du pharmacien, cette prime représenterait un montant total de 150 millions d'euros en 2017 pour la partie générique, soit 7126 euros en moyenne par officine.<sup>33</sup>

### ➔ Comment est calculée la ROSP générique pour les pharmaciens?

En 2017, la ROSP générique comprend **29 indicateurs indépendants** les uns des autres, 28 molécules du répertoire et un autre indicateur basé sur le reste du répertoire. La rémunération perçue par le pharmacien correspond à la somme des rémunérations par indicateur. Pour chaque indicateur, le taux de réalisation de l'officine est calculé en fonction du taux de substitution de départ de la pharmacie, de son niveau d'arrivée ainsi que des seuils bas et des 3 seuils intermédiaires par molécule. En dessous du seuil bas, le taux de réalisation est considéré comme nul et il n'y aura pas de rémunération pour cet indicateur.<sup>34</sup>

**Tableau 6 : Indicateurs permettant de calculer la ROSP (source CPAM, 2017)**

| N° d'indicateur de la molécule | Molécule                        | Seuil bas | Taux de départ | Seuil inter 1 | Seuil inter 2 | Seuil inter 3 | Économie potentielle |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------|----------------|---------------|---------------|---------------|----------------------|
| 1                              | ATORVASTATINE                   | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 19,4 M€              |
| 2                              | ARIPIRAZOLE                     | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 10,2 M€              |
| 3                              | QUETIAPINE                      | 65%       | 70%            | 75%           | 80%           | 85%           | 13,7 M€              |
| 4                              | ESOMEPRAZOLE                    | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 8,1 M€               |
| 5                              | PRAVASTATINE                    | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 8,1 M€               |
| 6                              | CLOPIDOGREL                     | 75%       | 78%            | 83%           | 88%           | 93%           | 8,8 M€               |
| 7                              | MONTELUKAST                     | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 6,7 M€               |
| 8                              | SIMVASTATINE                    | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 6,6 M€               |
| 9                              | OLANZAPINE                      | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 6,3 M€               |
| 10                             | OMEPRAZOLE                      | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 5,8 M€               |
| 11                             | TRAMADOL + PARACETAMOL          | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 5,5 M€               |
| 12                             | LERCANIDIPINE                   | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 5,5 M€               |
| 13                             | ESCITALOPRAM                    | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 5,2 M€               |
| 14                             | RAMIPRIL                        | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 5,1 M€               |
| 15                             | METFORMINE                      | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 5 M€                 |
| 16                             | NEBIVOLOL                       | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 4,8 M€               |
| 17                             | PANTOPRAZOLE                    | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 4,3 M€               |
| 18                             | IRBESARTAN                      | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 4,2 M€               |
| 19                             | VALGANCICLOVIR                  | 65%       | 70%            | 75%           | 80%           | 85%           | 5,7 M€               |
| 20                             | DULOXETINE                      | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 3,7 M€               |
| 21                             | CEFPODOXIME                     | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 3,7 M€               |
| 22                             | GLICLAZIDE                      | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 3,4 M€               |
| 23                             | IRBESARTAN + HCTZ               | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 3,3 M€               |
| 24                             | VALACICLOVIR                    | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 3,2 M€               |
| 25                             | VALSARTAN                       | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 3,2 M€               |
| 26                             | AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 3,1 M€               |
| 27                             | REPAGLINIDE                     | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 3,1 M€               |
| 28                             | ROSUVASTATINE                   | 45%       | 50%            | 55%           | 60%           | 65%           | 55,2 M€              |
| 29                             | Reste du répertoire             | 75%       | 80%            | 85%           | 90%           | 95%           | 119,9 M€             |

Les molécules ayant une MTE, le mycophénolate mofétil (immunosuppresseur) et la buprénorphine (traitement de substitution aux opiacées) ne sont pas impérativement substituées et sont exclues des calculs de la ROSP.

La ROSP comprend aussi un **indicateur de stabilité** de délivrance des génériques pour les personnes âgées de plus de 75 ans. L'objectif de stabilité est fixé à 90%. C'est à dire que 90% des patients > 75 ans ne doivent avoir qu'une seule marque de générique sur une période allant du 01/05 au 31/12 de chaque année. 19 molécules sont retenues pour cet indicateur, essentiellement utilisées dans des maladies à caractère chronique (ALD). Si le pharmacien atteint l'objectif de 90% de stabilité pour une molécule donnée, il verra la rémunération de cette molécule majorée de 10%, s'il atteint 95% de stabilité, la majoration sera de 20%. S'il n'atteint pas le taux de 90%, il verra sa rémunération minorée de 20%.<sup>34</sup>

**Tableau 7 : Molécules ciblées pour la stabilité de la délivrance (CPAM, 2017)**

| Molécules         | N° de la molécule |
|-------------------|-------------------|
| ATORVASTATINE     | 1                 |
| ARIPIRAZOLE       | 2                 |
| QUETIAPINE        | 3                 |
| PRAVASTATINE      | 5                 |
| CLOPIDOGREL       | 6                 |
| MONTELUKAST       | 7                 |
| SIMVASTATINE      | 8                 |
| OLANZAPINE        | 9                 |
| LERCANIDIPINE     | 12                |
| ESCITALOPRAM      | 13                |
| RAMIPRIL          | 14                |
| METFORMINE        | 15                |
| NEBIVOLOL         | 16                |
| IRBESARTAN        | 18                |
| DULOXETINE        | 20                |
| GLICLAZIDE        | 22                |
| IRBESARTAN + HCTZ | 23                |
| VALSARTAN         | 25                |
| REPAGLINIDE       | 27                |

L'avenant n°9 de la convention nationale des pharmaciens d'officine met en place la rémunération des **transmissions des numéros RPPS** permettant d'identifier les prescripteurs hospitaliers. La sécurité sociale peut ainsi identifier les médecins et analyser les pratiques de chacun (abus de la mention « non substituable », prescriptions coûteuses où en dehors du répertoire des génériques...). La rémunération s'échelonne selon le nombre de numéros transmis et représente 238 euros en moyenne par officine en 2017.<sup>34, 35</sup>

**Tableau 8 : Rémunération des transmissions des n°RPPS (CPAM)**

| VOLUMES DE NUMEROS RPPS TRANSMIS PAR FSE | MONTANT DE LA CONTRIBUTION |
|------------------------------------------|----------------------------|
| <= 1000                                  | 0.15€                      |
| 1001 – 2000                              | 0.12€                      |
| 2001 – 3000                              | 0.10€                      |
| 3001 – 4000                              | 0,07€                      |
| > 4000                                   | 0.05€                      |

### III/ FACTEURS LIMITANT LE DÉVELOPPEMENT

Le médicament générique a souvent été décrié depuis son instauration. Que ce soit pour les patients ou pour les professionnels de santé, des interrogations subsistent. La simplicité des essais de bioéquivalence, l'origine et la traçabilité des matières premières et l'efficacité des génériques dans certains traitements sont souvent remises en cause.

#### III.1 Limites des essais de bioéquivalences

Les essais de bioéquivalences ne démontrent pas l'efficacité du médicament générique, mais comparent la cinétique des concentrations de ce dernier avec celle d'un médicament dont l'efficacité a été démontrée par des études appropriées. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, ces essais sont réalisés sur un petit nombre de sujets (en moyenne 24) trop homogènes (âge, sexe, corpulence, tabagisme, alcool), ils ne tiennent donc pas compte de la variabilité interindividuelle. Enfin, aucune étude de bioéquivalence n'est réalisée dans le but de comparer deux génériques entre eux. Qu'en est-il si l'on substitue un médicament générique par un autre générique ? Les écarts concentrations ne peuvent-ils pas déséquilibrer le traitement d'un patient ?

#### III.2 Les médicaments antiépileptiques

L'épilepsie est une pathologie des neurones touchant 400 à 500 000 personnes en France (0,7% de la population). Elle se caractérise par la survenue de crises plus ou moins espacées dans le temps. Il s'agit d'une hyperactivité neuronale d'une partie (épilepsie partielle) ou de la totalité du cerveau (épilepsie généralisée). Le niveau d'excitabilité des neurones peut être réduit en dessous du seuil épileptogène (seuil à partir duquel une crise peut se produire) grâce à l'utilisation d'antiépileptiques (lamotrigine, lévétiracetam, carbamazépine, phénitoïne...). Environ deux tiers des patients traités par des antiépileptiques sont équilibrés, alors que pour le tiers restant les crises persistent malgré la bonne observance du traitement, on parle d'épilepsie pharmaco-résistante.

#### ➔ **La substitution est-elle une source d'anxiété ?**

De nombreux facteurs favorisants peuvent provoquer une crise (**stress, anxiété**, alcool, manque de sommeil, non-observance du traitement...). Or la survenue d'une seule crise chez des patients traités peut avoir des conséquences déstabilisantes pour la vie du patient. Étant donné que les crises surviennent de manières aléatoires, **une anxiété anticipatoire** est souvent retrouvée chez les patients. Cette anxiété peut être un facteur de déclenchement d'une nouvelle crise.<sup>36</sup>

Une enquête nationale officielle de pharmacovigilance coordonnée par le centre régional de pharmacovigilance de Rennes a été mise en place par l'AFSSAPS en septembre 2007. Cette enquête a couvert la période du 31 octobre 2000 (date de commercialisation du premier

générique d'antiépileptique en France) au 30 septembre 2007. Elle a porté sur l'ensemble des cas français de convulsions, de recrudescence de crises et d'inefficacité rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance ou dans les bases de données des laboratoires commercialisant les médicaments princeps et/ou génériques.

À la suite des discussions en Commission d'AMM et de l'examen par la Commission Nationale de Pharmacovigilance le 29 janvier 2008 des résultats de l'enquête officielle, les conclusions sont les suivantes :

- La responsabilité des médicaments génériques ne peut être affirmée dans la survenue de crises épileptiques observées chez les patients à l'occasion de la substitution d'un médicament antiépileptique. Les données disponibles ne permettent pas d'apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la maladie épileptique. De plus, les données de l'enquête ne permettent pas d'affirmer que les cas rapportés soient liés à un défaut de bioéquivalence des génériques par rapport aux princeps.
- Par ailleurs, la variabilité intra et interindividuelle des caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments dont celles des génériques ne permet pas de remettre en cause les règles d'enregistrement des médicaments génériques d'antiépileptiques.<sup>37</sup>

En conclusion, l'efficacité et la sécurité des médicaments génériques ne sont pas remises en cause. Le dialogue entre le prescripteur et son patient est donc primordial dans l'optique d'une éventuelle substitution. Le patient doit être informé et rassuré par le spécialiste avant que le pharmacien ne lui propose un générique. Si toutefois le patient n'est pas confiant à 100%, le médecin pourra inscrire la mention « non substituable ».

Le pharmacien est tenu de vérifier que l'ordonnance ne comporte pas la mention « non substituable », que ce soit pour un princeps ou pour un générique. Si le pharmacien substitue le traitement, il devra s'assurer que le générique est pleinement accepté par le patient. S'il semble réticent ou anxieux, le pharmacien pourra s'abstenir de substituer tout en faisant le tiers-payant.

### III.3 Origine des matières premières

Avec la mondialisation et d'autant plus avec l'arrivée de l'offre générique, le secteur des activités pharmaceutiques est bouleversé. Au départ à proximité des sites de fabrications des médicaments (marché captif), les sites de productions de matières premières (PA et excipients) ont été délocalisés ou abandonnés à des sociétés indépendantes de la fabrication du médicament (marché libre). Ceci s'explique par l'augmentation constante des coûts de fabrication des matières premières. Les coûts de main-d'œuvre sont environ 55% moins importants en Chine ou en Inde comparés à la zone Japon-USA-Europe. Selon l'EMA, en 2011, 80% des substances

actives utilisées en Europe sont fabriqués en dehors de l'UE, qu'il s'agisse de génériques ou non.

La distance géographique peut induire deux risques majeurs :

- **Un risque de pénurie** suite à un défaut dans l'approvisionnement des principes actifs, selon les contextes géopolitiques ou encore les risques naturels.
- **Un risque concernant la qualité des produits**, seulement une partie des sites de fabrication a été inspectée par la Food and Drug Administration (FDA). Les sites européens sont inspectés en moyenne cinq fois plus que les sites chinois ou indiens. Il existe donc aussi un risque lié à la falsification.

Il existe plus de 1000 sites de productions de matières premières en Chine et en Inde, et plus de 3000 sites fabriquant des intermédiaires de synthèse.<sup>38</sup>

#### ➔ **Les autorités compétentes rassurent.**

Selon un article du 13 juin 2016, publié sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé, près de 1000 sites de fabrications hors de l'UE ont été inspectés par les autorités compétentes, telles que l'EMA, la TGA (Therapeutic Goods Administration, Australie), la FDA, et l'EDQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé) depuis 2008.<sup>31</sup> Entre 1999 et 2009, une enquête portant sur la qualité des matières premières en fonction de leur origine (UE vs hors UE) a été réalisée par l'ANSM. Les résultats de cette enquête ne montrent pas de différence significative de qualité. En effet, 17 lots de matières premières (hors UE) sur 349 ont été jugés non conformes, ce qui représente 4,9%. Pour les matières premières issues de l'UE, c'est 3,7% de non-conformité (35/ 934 lots contrôlés).<sup>39</sup>

En ce qui concerne les PA possédant un certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP), 10 lots sur 186 contrôlés ne provenant pas de l'UE et ont été jugés non conformes (5,4%) et aucun lot provenant d'UE n'a été jugé non conforme. Pour les PA sans CEP, le taux de non-conformités détectées pour les lots de PA ayant une origine européenne (UE) est de 4,9 % et il est de 4,3 % pour les PA d'origine hors UE. D'après l'ANSM, ces taux sont faibles et comparables.<sup>40</sup>

### III.4 Moins chers, moins sûrs ?

Comme pour tous les médicaments, les génériques font l'objet de contrôles rigoureux pour garantir leur qualité, leur efficacité et leur sécurité d'emploi. Face à la mondialisation, la coopération internationale est essentielle. Les contrôles des produits en laboratoire s'appuient sur le principe de reconnaissance des contrôles au sein du réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments. En France, c'est l'ANSM qui assure les inspections et les contrôles des laboratoires.

### ➔ **Inspection des essais de bioéquivalence.**

L'ANSM réalise 10 à 20 inspections par an sur des essais réalisés en France ou à l'étranger. Ces inspections peuvent conduire à invalider les résultats des essais et à suspendre les procédures d'AMM, à suspendre une AMM et retirer les médicaments concernés du marché. En 2015, l'ANSM a inspecté 9 sites, tous situés à l'étranger, et a lancé une procédure de suspension des AMM pour 33 médicaments génériques.<sup>39</sup>

### ➔ **Inspection des fabricants (matières premières et produits finis).**

Quel que soit leur lieu de production, les médicaments (génériques ou princeps) doivent être fabriqués en respectant les référentiels européens de bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments et des matières premières à usage pharmaceutique. Les inspecteurs de l'ANSM procèdent à environ 200 inspections de fabricants et d'exploitants de médicaments (génériques ou non) par an et à près de 85 inspections de fabricants de matières premières. Les défauts de qualité font l'objet d'un suivi et peuvent conduire à des décisions pouvant aller jusqu'au retrait du lot. En 2015, l'ANSM a inspecté 186 sites de fabrications et n'a pas noté de différence entre la qualité des génériques et des princeps.<sup>41</sup>

### ➔ **Inspection des systèmes de pharmacovigilance.**

Depuis 2007, dans le cadre du renforcement de la surveillance du risque et du bon usage des médicaments, un programme spécifique d'inspections permet de contrôler de façon approfondie les activités de pharmacovigilance. Les laboratoires doivent surveiller les données de pharmacovigilance pour repérer de nouveaux risques ou des changements de risques existants en lien avec l'utilisation du médicament. Ils doivent également soumettre des rapports périodiques actualisés de sécurité contenant une mise à jour de l'ensemble des informations recueillies dans le monde sur la sécurité d'emploi. Chaque année, l'ANSM réalise 10 à 15 inspections spécifiques et renforcées du système de pharmacovigilance des responsables de mise sur le marché ou des exploitants des AMM.<sup>41</sup>

## III.5 L'effet « nocebo »

L'effet « nocebo » est un phénomène d'ordre psychique qui correspond à l'écart négatif constaté entre le résultat thérapeutique observé et l'effet thérapeutique prévisible en fonction des données strictes de la pharmacologie. Il suffit que le patient ait un a priori suffisamment fort concernant un médicament (princeps ou générique) pour qu'il ressente des effets négatifs souvent proches des effets indésirables dont il a pu entendre parler ou lire sur la notice. Ces effets négatifs, difficilement différenciables des effets indésirables sont dus à la « force de la suggestion » et peuvent conduire à un défaut d'observance. L'effet « nocebo » est plus fréquemment retrouvé chez des patients traités depuis plusieurs années par le même médicament et à qui on va proposer de le changer, suite à l'arrêt de commercialisation ou suite à l'arrivée du générique.

**2<sup>e</sup> PARTIE : ÉTUDE COMPARATIVE  
DE LA PERCEPTION DU GÉNÉRIQUE AUPRÈS  
DES PATIENTS ET DES PHARMACIENS  
(HAUTE-GARONNE VS TARN)**

# DONNÉES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES ET RÉPARTITION DES PHARMACIES DANS LES DÉPARTEMENTS DE LA HAUTE-GARONNE ET DU TARN

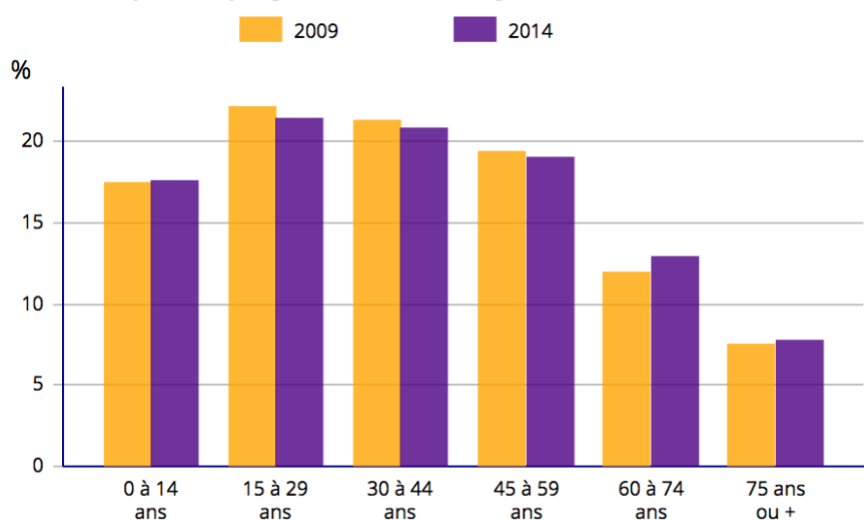
## ➔ La population de la Haute-Garonne



Figure 12 : Démographie de la Haute-Garonne

L'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) a recensé 1 317 668 habitants en 2014, soit 208 habitants au km<sup>2</sup>. La population de la Haute-Garonne est en constante augmentation, +1,4% par an entre 2009 et 2014, représentant un gain de 17 400 habitants chaque année en moyenne. En France, la croissance de la population est de 0,5% par an. La seule ville de Toulouse compte 466 297 habitants en 2014. Colomiers, 2<sup>e</sup> ville du département, totalise quant à elle 38 541 habitants.<sup>42</sup>

**POP G2 - Population par grandes tranches d'âges**



Sources : Insee, RP2009 (géographie au 01/01/2011) et RP2014 (géographie au 01/01/2016) exploitations principales.

**Figure 13 : Population de la Haute-Garonne par tranche d'âges.**  
(Source : Insee, 2014)

**Tableau 9 : Catégories socioprofessionnelles par tranche d'âge en Haute-Garonne**  
(Source : Insee, 2014)

**POP T6 - Population de 15 ans ou plus par sexe, âge et catégorie socioprofessionnelle en 2014**

|                                                   | Hommes         | Femmes         | Part en % de la population âgée de |              |              |
|---------------------------------------------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------|--------------|
|                                                   |                |                | 15 à 24 ans                        | 25 à 54 ans  | 55 ans ou +  |
| <b>Ensemble</b>                                   | <b>523 800</b> | <b>561 526</b> | <b>100,0</b>                       | <b>100,0</b> | <b>100,0</b> |
| Agriculteurs exploitants                          | 3 285          | 1 322          | 0,1                                | 0,5          | 0,5          |
| Artisans, commerçants, chefs entreprise           | 27 941         | 10 612         | 0,6                                | 5,4          | 2,3          |
| Cadres et professions intellectuelles supérieures | 95 904         | 58 450         | 3,1                                | 23,1         | 6,3          |
| Professions intermédiaires                        | 83 470         | 98 914         | 8,6                                | 26,2         | 6,6          |
| Employés                                          | 41 957         | 129 699        | 13,7                               | 22,6         | 6,4          |
| Ouvriers                                          | 86 972         | 17 422         | 9,4                                | 13,7         | 3,4          |
| Retraités                                         | 106 351        | 133 602        | 0,0                                | 0,2          | 68,1         |
| Autres personnes sans activité professionnelle    | 77 919         | 111 504        | 64,5                               | 8,3          | 6,5          |

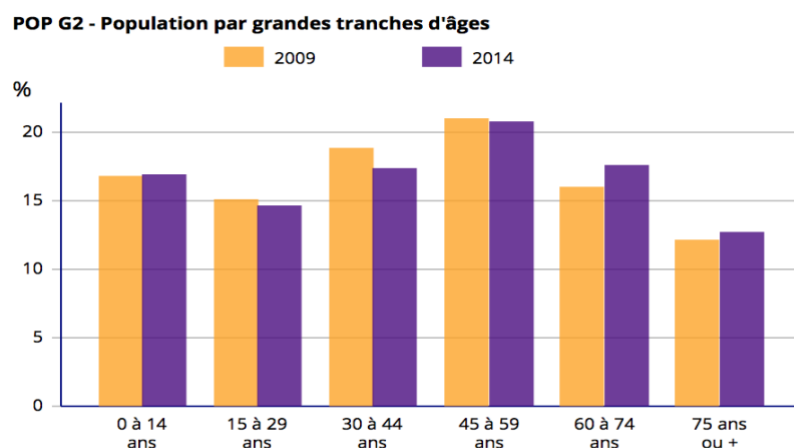
Source : Insee, RP2014 exploitation complémentaire, géographie au 01/01/2016.

## → La population du Tarn



**Figure 14 : Démographie du département du Tarn**

En 2014, l'Insee recense 384 474 habitants dans le Tarn pour une superficie proche de 5758 km<sup>2</sup>, soit près de 67 habitants au km<sup>2</sup>. La population est en croissance de 0,6% par an, ce qui représente 2 100 habitants de plus en moyenne chaque année. Avec 74 233 habitants, Albi est la 1<sup>re</sup> ville du département en termes de population, Castres se classe à la seconde place avec 56 224 habitants.<sup>43</sup>



Sources : Insee, RP2009 (géographie au 01/01/2011) et RP2014 (géographie au 01/01/2016) exploitations principales.

**Figure 15 : Population du Tarn par tranche d'âges**  
(Source : Insee, 2014)

**Tableau 10 : Catégories socioprofessionnelles du Tarn par tranches d'âges**  
(Source : Insee, 2014)

**POP T6 - Population de 15 ans ou plus par sexe, âge et catégorie socioprofessionnelle en 2014**

|                                                          | Hommes         | Femmes         | Part en % de la population âgée de |              |              |
|----------------------------------------------------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------|--------------|
|                                                          |                |                | 15 à 24 ans                        | 25 à 54 ans  | 55 ans ou +  |
| <b>Ensemble</b>                                          | <b>151 895</b> | <b>167 813</b> | <b>100,0</b>                       | <b>100,0</b> | <b>100,0</b> |
| <i>Agriculteurs exploitants</i>                          | 3 949          | 1 640          | 0,4                                | 2,7          | 1,2          |
| <i>Artisans, commerçants, chefs entreprise</i>           | 9 664          | 3 782          | 0,7                                | 7,3          | 2,2          |
| <i>Cadres et professions intellectuelles supérieures</i> | 10 911         | 7 384          | 0,8                                | 10,3         | 2,6          |
| <i>Professions intermédiaires</i>                        | 18 897         | 22 345         | 7,3                                | 23,5         | 4,3          |
| <i>Employés</i>                                          | 11 304         | 39 505         | 15,3                               | 26,9         | 5,5          |
| <i>Ouvriers</i>                                          | 31 321         | 6 122          | 14,5                               | 19,5         | 3,5          |
| <i>Retraités</i>                                         | 48 466         | 58 266         | 0,0                                | 0,5          | 74,1         |
| <i>Autres personnes sans activité professionnelle</i>    | 17 383         | 28 769         | 61,0                               | 9,3          | 6,6          |

Source : Insee, RP2014 exploitation complémentaire, géographie au 01/01/2016.

## ➔ Les Pharmacies de la Haute-Garonne et du Tarn

En Haute-Garonne, au 1<sup>er</sup> octobre 2017, l'Ordre national des pharmaciens recense 411 pharmacies, soit 3 249 habitants par officine. Il y a 586 titulaires dont 40,6% ont plus de 55 ans. Pour rappel, le taux de substitution en Haute-Garonne atteint 83,75% en mai 2017.

En ce qui concerne le département du Tarn, l'Ordre national des pharmaciens recense 134 officines, soit 2 881 habitants par officine. Il y a 179 titulaires dont 39,7% ont plus de 55 ans. Le taux de substitution atteint 86,08% en mai 2017.<sup>44</sup>

## **I/ OBJECTIF**

Pour rappel, depuis le mois de juillet 2015, dans le Tarn, la pratique du tiers-payant est conditionnée à l'acceptation du médicament générique par le patient, même si la mention « non substituable » est inscrite sur l'ordonnance. Ce qui n'est pas le cas en Haute-Garonne et comme dans la plupart des départements de France métropolitaine où les patients ne sont pas concernés par cette mesure.

L'objectif de notre étude est d'analyser les impacts des pratiques de dispensation officinale sur la perception du médicament générique par les patients et sur la relation pharmacien/ patient. Afin d'y parvenir, nous allons comparer la perception du médicament générique au sein de deux départements où les pratiques de dispensation du médicament générique sont différentes (Haute-Garonne vs Tarn).

## **II/ MATÉRIELS ET MÉTHODES**

### **II.1 Conception des questionnaires**

Pour atteindre notre objectif, quatre questionnaires ont été réalisés :

- Un questionnaire destiné aux pharmaciens de la Haute-Garonne ([cf. annexe n°1](#)).
- Un questionnaire destiné aux pharmaciens du Tarn ([cf. annexe n°2](#)).
- Un questionnaire pour les patients de Haute-Garonne ([cf. annexe n°3](#)).
- Un questionnaire pour les patients du Tarn ([cf. annexe n°4](#)).

Les questionnaires ont été réalisés en suivant une ligne directrice établie par Claude Terrier, Professeur d'économie et gestion de l'académie de Grenoble. Il nous explique qu'il est plus aisé de commencer un questionnaire par des questions simples et générales ayant pour but d'analyser les comportements de la population étudiée. Ainsi, il est plus facile, par la suite, de poser des questions plus complexes abordant les opinions et les raisons des choix de chacun.<sup>45</sup> Pour des raisons pratiques, tous les questionnaires sont composés essentiellement de questions fermées. Cependant, pour mieux comprendre le point de vue des patients, certains items sont complétés par des questions ouvertes. Les questionnaires ont été soumis au Comité d'Ethique sur les Recherches Non-Interventionnelles (CERNI) qui a rendu un avis favorable ([cf. annexe n°5](#)).

➔ Les questionnaires destinés aux patients de la Haute-Garonne et du Tarn sont composés de dix-huit questions que l'on peut diviser en trois groupes :

- \* Les cinq premières questions nous renseignent sur le sexe, l'âge, la catégorie socio-professionnelle, la localité (zone urbaine ou rurale) et sur les éventuels traitements chroniques des patients.

- \* Les sept questions suivantes (6-12) abordent le comportement et les opinions des patients à l'égard du médicament générique (niveau d'acceptation/ confiance/ définition/ efficacité/ EI/ prix).
- \* Les six dernières questions (13-18) concernent la mention « non substituable », le dispositif tiers-payant contre générique, la confiance envers le pharmacien d'officine, le niveau d'information et les sources concernant le médicament générique.

Pour le département du Tarn, seulement deux questions sont différentes (questions 13 et 14), elles concernent l'élargissement de la mesure tiers-payant contre générique et son impact dans la relation patient/pharmacien.

➔ Les questionnaires destinés aux pharmaciens sont composés de dix-sept questions :

- \* Les cinq premières questions nous renseignent sur le pharmacien (l'âge, l'ancienneté) et caractérisent son officine (la localité, le type de patientèle, le nombre d'ordonnances au quotidien).
- \* Les questions six et sept concernent le niveau d'information du pharmacien et les sources mises à sa disposition sur le médicament générique.
- \* Les questions huit, neuf et dix sont relatives au taux de substitution de l'officine et à la perception du médicament générique par le pharmacien.
- \* La question onze aborde les raisons du refus de substitution.
- \* Les questions douze et treize concernent la mention « non substituable » et les médicaments à MTE.
- \* La question quatorze aborde le sujet de l'élargissement de la mesure dispositif tiers-payant contre générique (même si mention « NS »).
- \* Les questions quinze et seize traitent la relation patient/pharmacien.
- \* La question dix-sept est en rapport avec le thème de la liberté d'exercice de la profession de pharmacien.

Dans le département du Tarn, seule la question quatorze est différente, elle permet de constater la position du pharmacien quant à l'élargissement du dispositif tiers-payant contre générique avant et après sa mise en place.

Pour s'assurer de la faisabilité et de la bonne compréhension des différents questionnaires, nous les avons testés auprès de plusieurs échantillons (3 patients du Tarn, 3 patients de HG, 2 pharmaciens du Tarn et 2 pharmaciens de HG). Tous les questionnaires ont été remplis en moins de dix minutes et de manière autonome.

## II.2 Modalités de diffusion

➔ **Méthode 1** : Les questionnaires ont été distribués par le biais du grossiste répartiteur Alliance Healthcare® qui livre 216 officines en Haute-Garonne et 84 dans le Tarn. Un dossier comprenant une notice et six questionnaires, dont un destiné au pharmacien (titulaire ou adjoint) et cinq autres aux patients, a été envoyé à chaque pharmacie. Ce qui représente :

- 216 questionnaires adressés aux pharmaciens de HG.
- 84 questionnaires adressés aux pharmaciens du Tarn.
- 1 080 questionnaires pour les patients de HG.
- 420 questionnaires pour les patients du Tarn.

La diffusion des questionnaires s'est déroulée sur la période allant du vendredi 20 janvier au vendredi 3 février 2017. Concernant les modalités de retour, les pharmaciens ont déposé le dossier complété dans un bac afin que le grossiste répartiteur puisse les récupérer et nous les faire parvenir.

➔ **Méthode 2** : nous avons distribué des questionnaires destinés aux patients et aux pharmaciens en nous rendant directement et aléatoirement dans les pharmacies du Tarn et de HG.

➔ **Méthode 3** : nous avons utilisé le réseau social Facebook® en publiant le questionnaire destiné aux patients à l'aide du logiciel Google Form®.

## II.3 Analyse des données

Après anonymisation, les deux questionnaires patients (Tarn et HG) ont été regroupés (numérotation de 1 à 227) et codifiés au sein d'une même matrice du logiciel Microsoft Excel®. Nous avons procédé de la même manière pour les questionnaires pharmaciens (numérotation de 1 à 67). Nous avons donc deux matrices distinctes que nous pouvons directement analyser en réalisant des tableaux croisés dynamiques avec l'aide du logiciel Microsoft Excel®.

Les réponses aux différentes questions ont été décrites par des moyennes (variables quantitatives) ou des pourcentages (variables qualitatives), à l'exception de la question n°11 du

questionnaire pharmacien pour laquelle nous avons établi un score. En effet, pour analyser les raisons du refus de substitution, nous avons proposé les 5 raisons suivantes aux pharmaciens et leur avons demandé de le classer par ordre de fréquence (1 étant la raison la plus fréquente et 5 la moins fréquente) :

- Présence d'EEN
- Conviction du médecin
- Conviction du patient sans réels arguments
- Générique moins efficace
- Goût du médicament générique

Pour réaliser le classement, nous avons attribué un score à chaque raison. Ainsi, les raisons du refus de substitution classées en première position, celles que les pharmaciens jugent les plus fréquentes (notées 1/5), obtiennent 1 point, les raisons classées en 2<sup>e</sup> position (notées 2/5) obtiennent 2 points, ainsi de suite jusqu'aux raisons classées en 5<sup>e</sup> position, les moins fréquentes, qui obtiennent 5 points. La raison la plus fréquente aura donc le score le plus bas et la moins fréquente le score le plus élevé.

Finalement, nous avons comparé les résultats obtenus dans le département du Tarn avec celui de la HG, en utilisant un test de Chi2 (ou test exact de Fisher lorsque nécessaire) pour l'ensemble des variables qualitatives considérées (cf. annexes [n°6](#) et [n°7](#)).

### **III/ RÉSULTATS**

#### **III.1 Questionnaires pharmaciens**

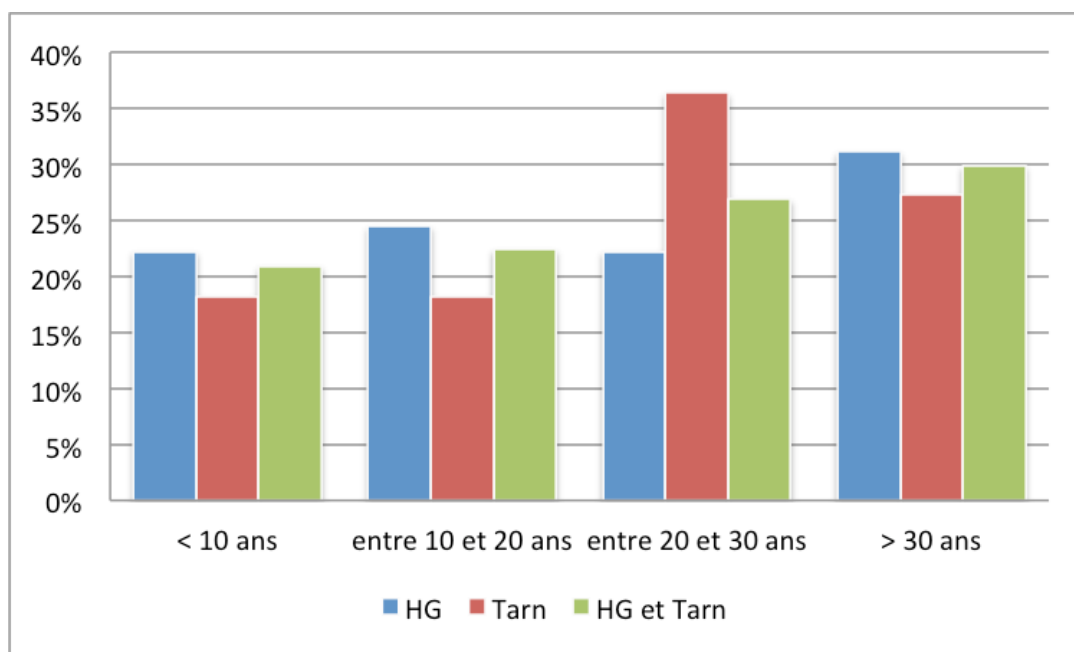
Nous avons recueilli un total de 67 questionnaires pharmaciens exploitables, 45 d'entre eux proviennent de HG et 22 du Tarn. Les réponses aux questionnaires ont été regroupées au sein d'un tableau se situant à l'annexe n°6.

##### **III.1.a Caractéristiques générales**

###### **➔ Question n°1 : Proportion homme/femme**

Sur l'ensemble des pharmaciens sondés, 67% sont des femmes et 33% des hommes. En Haute-Garonne, 64% des pharmaciens sont des femmes et 36% des hommes. Dans le Tarn, la proportion homme/femme est de 73%/27%.

###### **➔ Question n°2 : Ancienneté**



**Figure 16 : Répartition de l'ancienneté selon les départements**

Au global, près de 57% des pharmaciens sondés ont une expérience professionnelle d'au moins 20 ans. Pour environ 30%, c'est plus de 30 ans d'ancienneté. En contrepartie, seulement 21% des sondés ont une expérience inférieure à 10 ans.

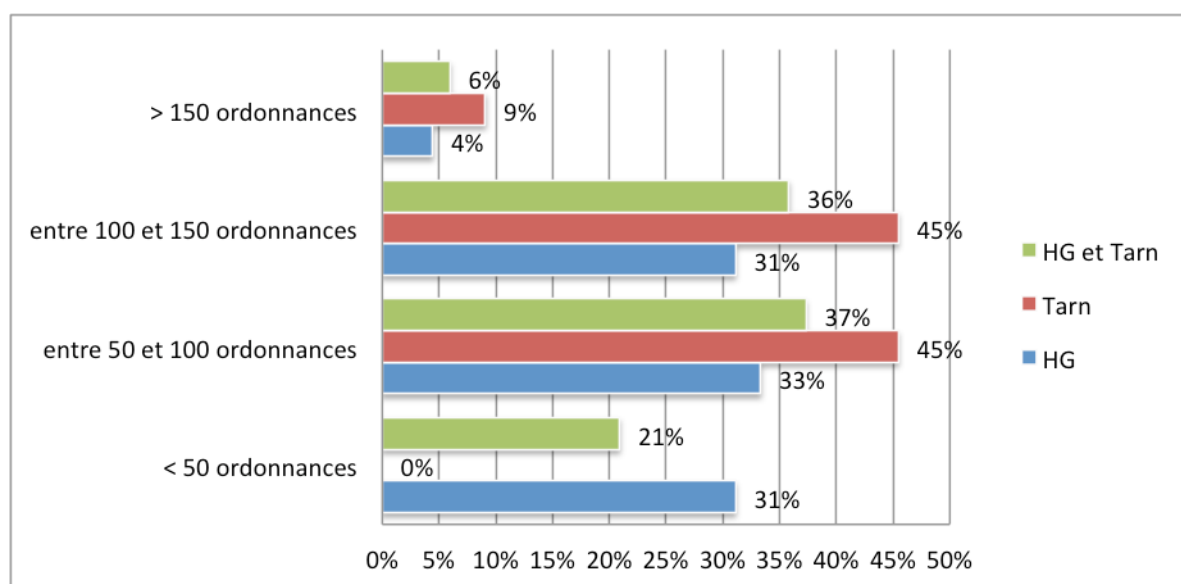
### ➔ Question n°3 : La localité

Globalement, 64% des pharmaciens ayant répondu au questionnaire travaillent en zone urbaine contre 36% en zone rurale. En détail, dans le Tarn, c'est plus de la moitié des pharmaciens participants qui exercent en zone rurale (55%), tandis qu'en Haute-Garonne, c'est un peu plus d'un quart (27%).

### ➔ Question n°4 : Type de patientèle

Au total, 57% des pharmaciens estiment avoir une majorité de patients fidèles (64% dans le Tarn et 53% en Haute-Garonne), 9% des pharmaciens disent avoir pour la plupart, des patients de passages (0% dans le Tarn et 13% en Haute-Garonne). Pour 34% des sondés, il s'agit d'une patientèle mixte (36% dans le Tarn et 33% en Haute-Garonne).

### ➔ Question n°5 : Nombre d'ordonnances quotidiennes



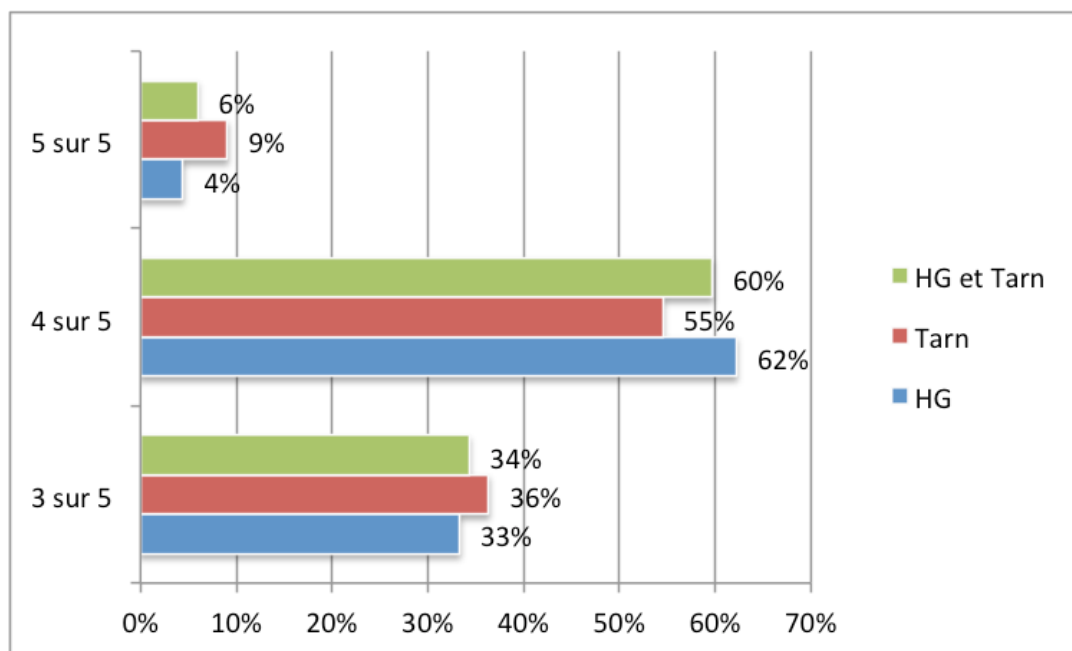
**Figure 17 : Nombre d'ordonnances au quotidien par département**

Haute-Garonne et Tarn confondus :

- Pour 21% des officines sondées : c'est moins de 50 ordonnances / jour.
- Pour 37% : de 50 à 100 ordonnances / jour.
- Pour 36% : de 100 à 150 ordonnances / jour.
- Pour 6% : c'est plus de 150 ordonnances / jour.

➔ **Question n°6 et n°7 : Niveau d'information sur le médicament générique et sources mises à disposition du pharmacien d'officine**

Nous avons demandé aux pharmaciens d'évaluer le niveau d'informations mises à leur disposition en donnant une note de 1 à 5 (1 étant le minimum et 5 le maximum).



**Figure 18 : Evaluation du niveau d'informations mises à la disposition des pharmaciens**

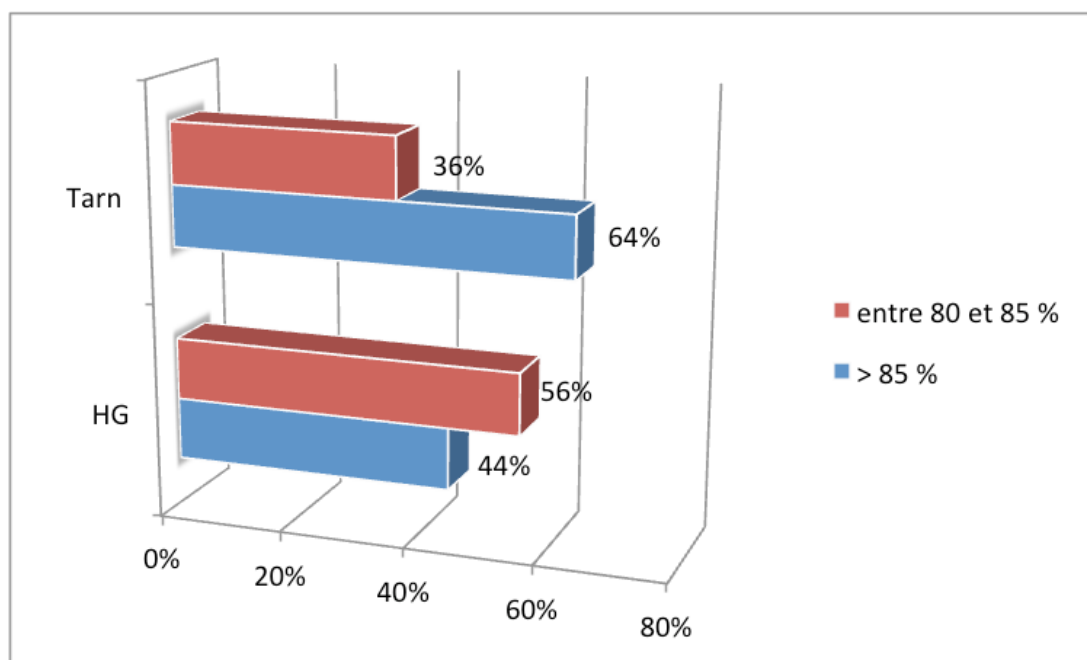
Haute-Garonne et Tarn confondus:

- Nous ne retrouvons aucune note inférieure à 3.
- Pour 34% des pharmaciens : note de 3 sur 5.
- Pour 60% : 4 sur 5.
- Pour 6% : 5 sur 5.
- Moyenne globale = 3,7 sur 5 (moyenne HG = moyenne Tarn = 3,7/5)

Concernant les sources d'information sur le médicament générique, chaque pharmacien ayant répondu à cet item a renseigné une ou plusieurs sources qui ont été analysées de manière globale (HG et Tarn confondus) :

- 57% des pharmaciens se réfèrent aux informations provenant des laboratoires commercialisant des génériques.
- 21% s'informent auprès de l'ANSM.
- 15% utilisent le Vidal.
- 12% utilisent les sources intégrées aux logiciels d'aide à la dispensation.

➔ **Questions n°8 : Le taux de substitution**



**Figure 19 : Répartition des taux de substitution par département**

Aucune des officines sondées n'a un taux inférieur à 80%.

En Haute-Garonne:

- 44% des pharmaciens dépassent les 85% de substitution.
- 56% ont un taux de substitution compris entre 80 et 85%.

Dans le Tarn :

- 64% des pharmaciens ont un taux supérieur à 85%.
- 36% ont un taux compris entre 80 et 85%.

Au global, c'est 51% des officines qui ont un taux supérieur à 85%.

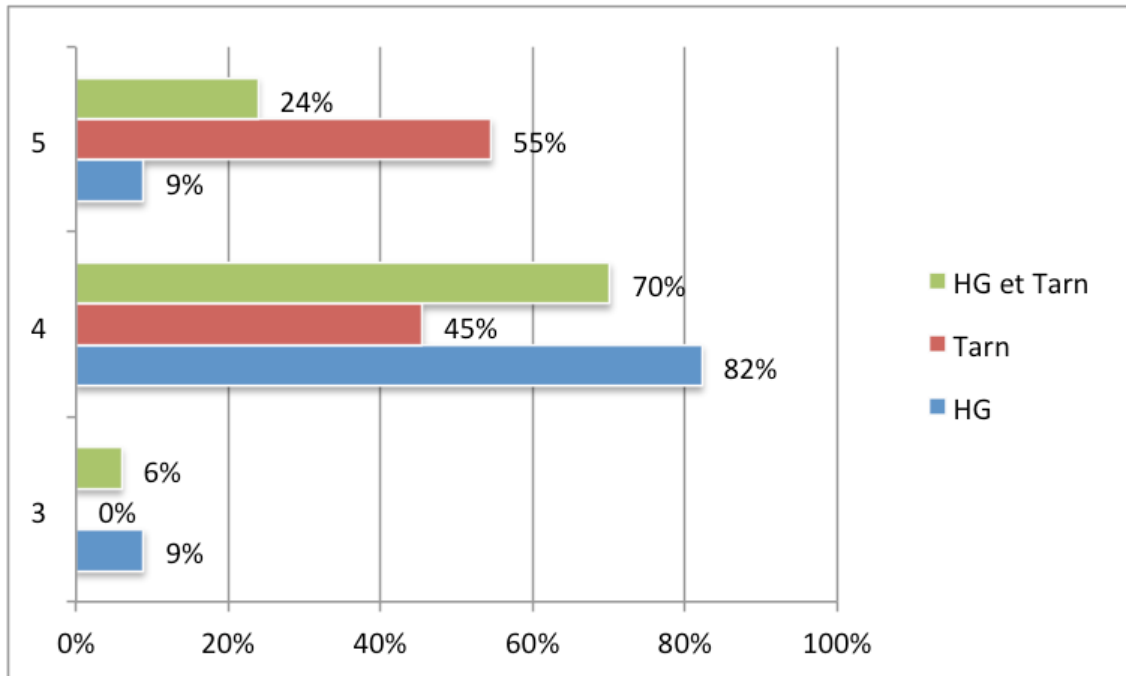
Nous avons demandé aux pharmaciens si l'objectif fixé par la sécurité sociale était atteint :

- 44% des pharmaciens de HG atteignent l'objectif.
- 64% des pharmaciens du Tarn atteignent l'objectif.
- HG et Tarn confondus, l'objectif est atteint par 51% des pharmacies.

### III.1.b Perception globale

#### ➔ Question n°9 : Confiance vis-à-vis des génériques

Les pharmaciens ont évalué le niveau de confiance qu'ils accordent aux médicaments génériques en donnant une note de 1 à 5 (1 étant le minimum et 5 le maximum).



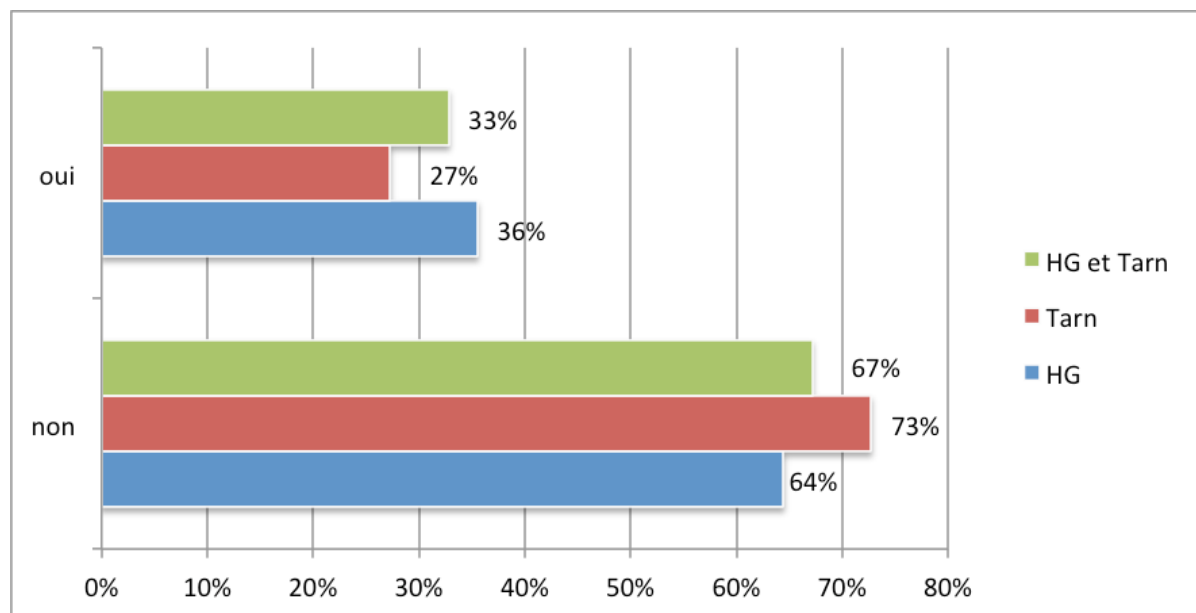
**Figure 20 : Evaluation de la confiance des pharmaciens vis-à-vis des médicaments génériques par département**

HG et Tarn confondus :

- Aucune note n'est inférieure à 3.
- Pour 6% des pharmaciens : note de 3 sur 5.
- Pour 70% des pharmaciens : 4 sur 5.
- Pour 24% des pharmaciens : 5 sur 5.
- Moyenne HG = 4 sur 5.
- Moyenne Tarn = 4,5 sur 5.
- Confiance moyenne (Tarn + HG) = 4,2 sur 5.

➔ **Question n°10 : Distinction entre les différents laboratoires génériqueurs**

Nous avons demandé aux pharmaciens s'ils faisaient une quelconque distinction entre les différents laboratoires commercialisant des génériques, que ce soit en termes de qualité, d'efficacité ou de sécurité d'emploi.



**Figure 21: Distinction entre les différents laboratoires commercialisant des médicaments génériques**

- 67% des sondés (HG et Tarn confondus) répondent non.
- 64% des pharmaciens de HG disent ne pas faire de distinction.
- 73% des pharmaciens du Tarn ne font pas de distinction.

Parmi les pharmaciens ayant répondu « oui », soit 33%, nous leur avons demandé de renseigner les raisons de ces distinctions :

- Le lieu de fabrication du médicament (50%).
- Une recherche systématique de l'auto-générique (25%).
- La notoriété des laboratoires (25%).

### III.1.c Raisons du refus de substitution

#### ➔ Question n°11 : Raisons du refus de substitution

Pour analyser les raisons du refus de substitution, nous avons proposé les 5 raisons suivantes aux pharmaciens et leur avons demandé de le classer par ordre de fréquence (1 étant la raison la plus fréquente et 5 la moins fréquente) :

- Présence d'EEN
- Conviction du médecin
- Conviction du patient sans réels arguments
- Générique moins efficace
- Goût du médicament générique

NB : Pour des raisons pratiques, les données ont été analysées de façon globale sans faire de distinction entre les deux départements.

**Tableau 11 : Raisons du refus de substitution selon les pharmaciens**

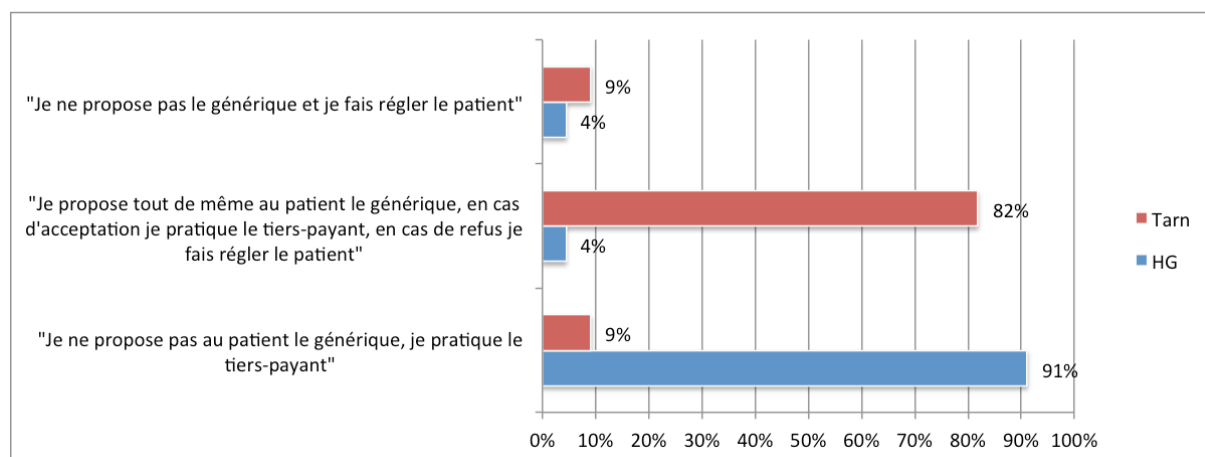
| Raisons du refus de substitution | Note 1/5 | Note 2/5 | Note 3/5 | Note 4/5 | Note 5/5 | Score |
|----------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|-------|
| Efficacité                       | 41       | 10       | 14       | 0        | 2        | 113   |
| Conviction du patient            | 22       | 33       | 10       | 0        | 2        | 128   |
| La présence d'EEN                | 0        | 14       | 18       | 32       | 3        | 225   |
| Conviction du médecin            | 2        | 10       | 21       | 26       | 8        | 229   |
| Le goût                          | 2        | 0        | 4        | 9        | 52       | 310   |
| Total                            | 67       | 67       | 67       | 67       | 67       | 1005  |

L'efficacité des médicaments génériques obtient le plus petit score avec 113 points, c'est donc la raison la plus fréquente du refus de substitution. Dans le détail, 41 pharmaciens ont jugé que c'était la raison la plus fréquente, 10 pharmaciens l'ont classé en 2<sup>e</sup> position, 14 pharmaciens en 3<sup>e</sup> position, aucun sondé ne l'a classé en 4<sup>e</sup> position et 2 l'ont classé en 5<sup>e</sup> position. Le score est donc égal à  $(41*1) + (10*2) + (14*3) + (0*4) + (2*5) = 113$  points.

La « conviction du patient sans réels arguments » est la raison du refus de substitution classée en 2<sup>e</sup> position avec un score de 128 points. En troisième position, c'est « la présence d'EEN » avec 225 points. En quatrième, c'est la « conviction du médecin » avec un score de 229 points. Enfin, « le goût » des médicaments génériques est la raison la moins fréquente selon les pharmaciens avec un score de 310 points.

### III.1.d La mention « non substituable » et les médicaments à MTE

➔ **Question n°12 :** Pratiques face à une ordonnance comportant la mention « non substituable »



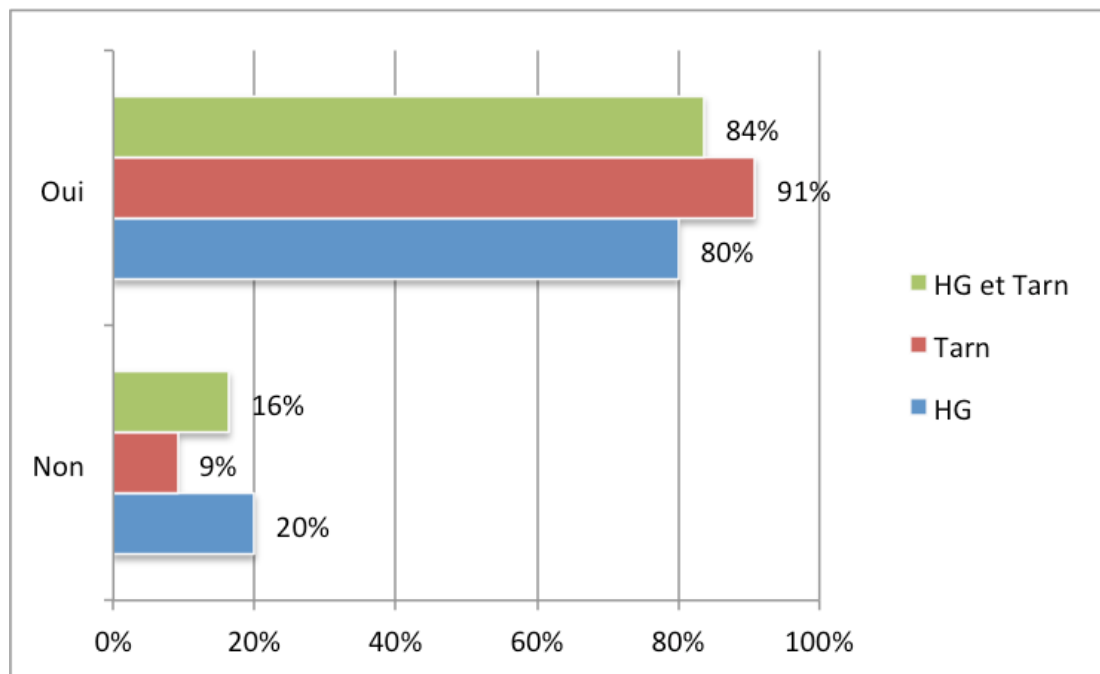
**Figure 22: Actions des pharmaciens face à une ordonnance comportant la mention « non substituable »**

- En HG, plus de neuf pharmaciens sur dix pratiquent le tiers-payant sans proposer le médicament générique lorsqu'un patient présente une ordonnance contenant la mention « non substituable ».
- Dans le Tarn, plus de huit pharmaciens sur dix proposent la substitution.

Nous pouvons donc constater que les pharmaciens d'officines du Tarn respectent la mesure mise en place en juin 2015 dans ce département et proposent le médicament générique dans environ 8 cas sur 10 malgré la présence de la mention « non substituable ».

➔ **Question n°13 : Les médicaments à MTE**

Nous avons demandé aux pharmaciens s'ils changeaient leurs habitudes de substitution face à une prescription contenant un médicament à MTE.



**Figure 23 : Les médicaments à MTE engendrent-ils un changement dans la façon de substituer ?**

- 84% des pharmaciens sondés (HG + Tarn) répondent oui.
- 16% répondent « non ».

Pour les pharmaciens ayant répondu « oui », que cela change-t-il ?

- Pour 85%, il est important de conserver une stabilité dans le traitement délivré (princeps ou non).
- Pour 15%, le princeps est systématiquement délivré.

### III.1.e Avis concernant la mesure établie dans le Tarn en 2015.

➔ **Question n°14 (uniquement posée aux pharmaciens du Tarn) :** Position des pharmaciens vis-à-vis de la mesure instaurée en juillet 2015

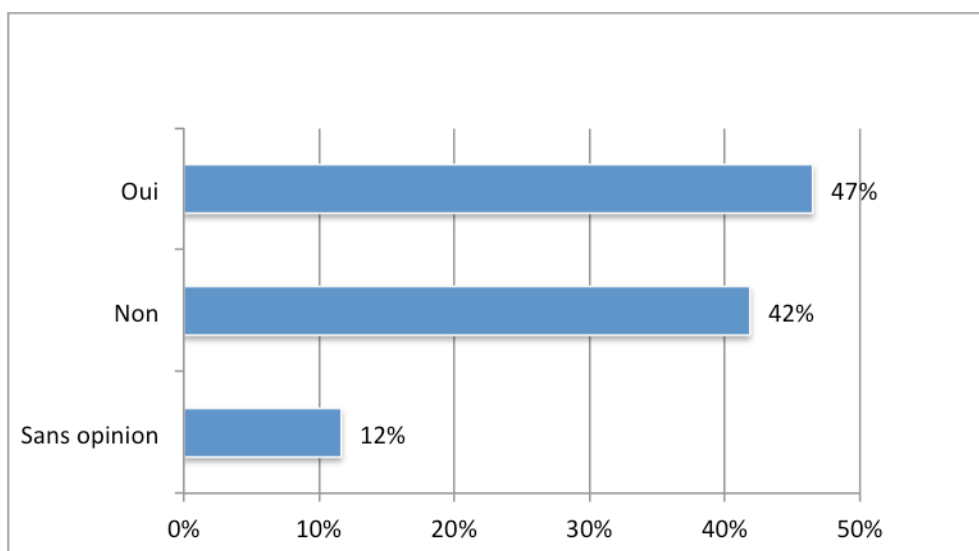
Avant la mise en place de cette mesure, les pharmaciens étaient :

- Pour 40% : défavorables
- Pour 30% : favorables
- Pour 30% : sans opinion

Aujourd'hui, plus de 2 ans après l'instauration, les pharmaciens sont :

- Pour 90% : favorables
- Contre 10% : défavorables

➔ **Question n°14 (uniquement posée aux pharmaciens de HG) :** Avis des pharmaciens quant à l'éventuelle instauration de la mesure en HG

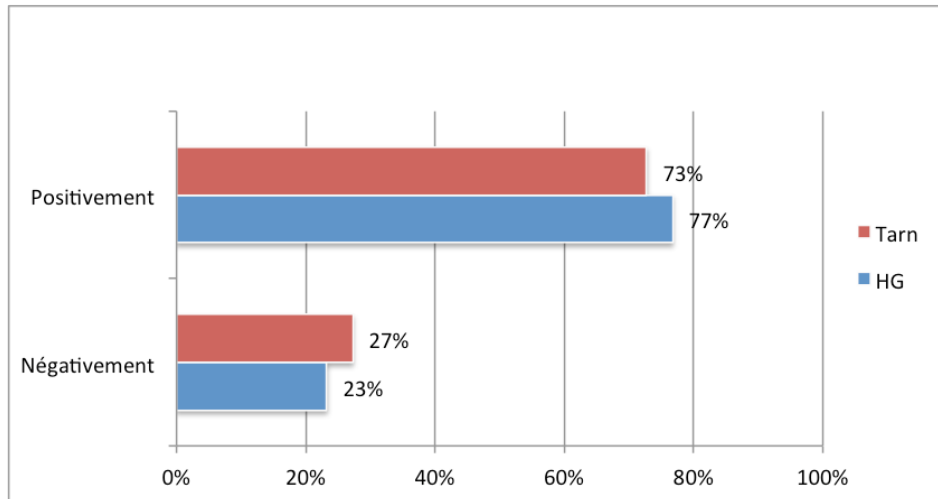


**Figure 24 : Les pharmaciens de la Haute-Garonne sont-ils favorables à l'instauration de la mesure mise en place dans le département du Tarn ?**

- 46% des pharmaciens de la Haute-Garonne sont pour.
- 42% sont contre l'instauration de cette mesure.
- 12% sont sans opinion.

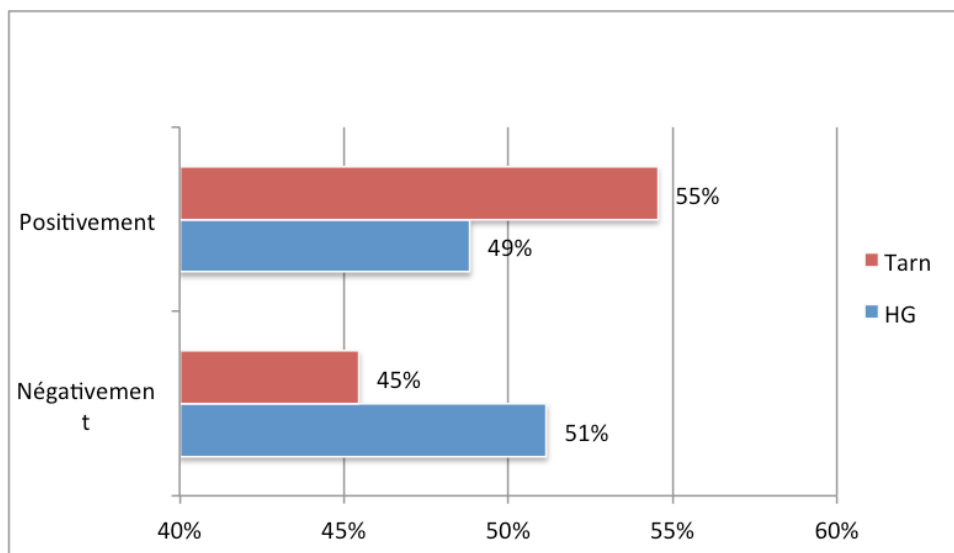
### III.1.f La relation pharmacien/patient

➔ **Question n°15 :** Influence positive ou négative des prescripteurs, des médias et des décisions politiques sur la relation pharmacien-patient



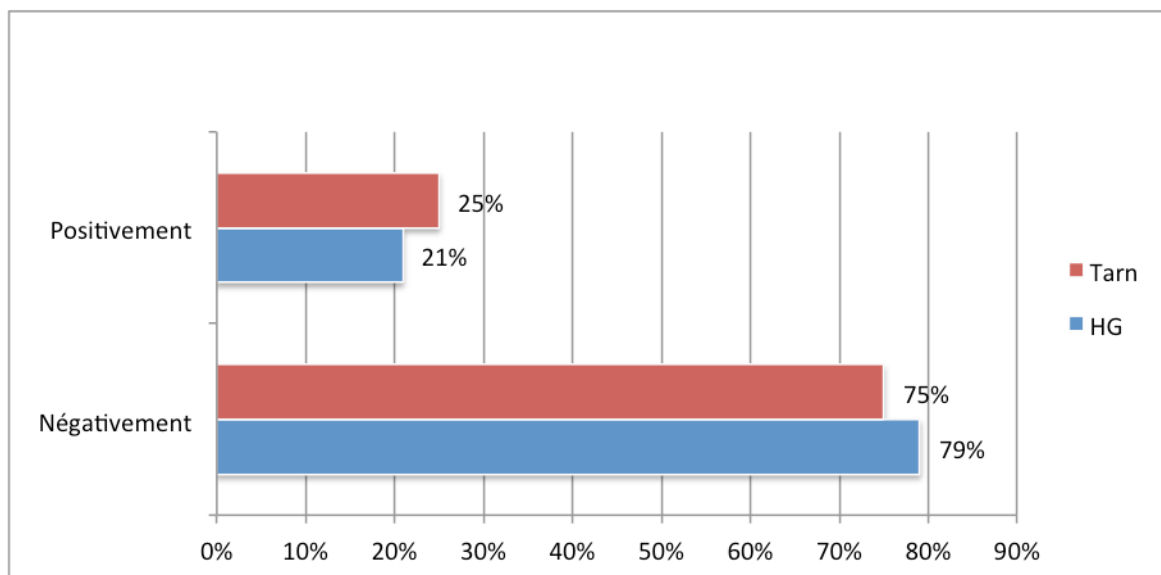
**Figure 25 : Influence des prescripteurs sur la relation pharmacien-patient**

- Pour 77% des pharmaciens de HG, les prescripteurs ont une influence positive.
- Pour 73% des pharmaciens Tarnais, les médecins ont une influence positive.



**Figure 26 : Influence des médias sur la relation pharmacien-patient**

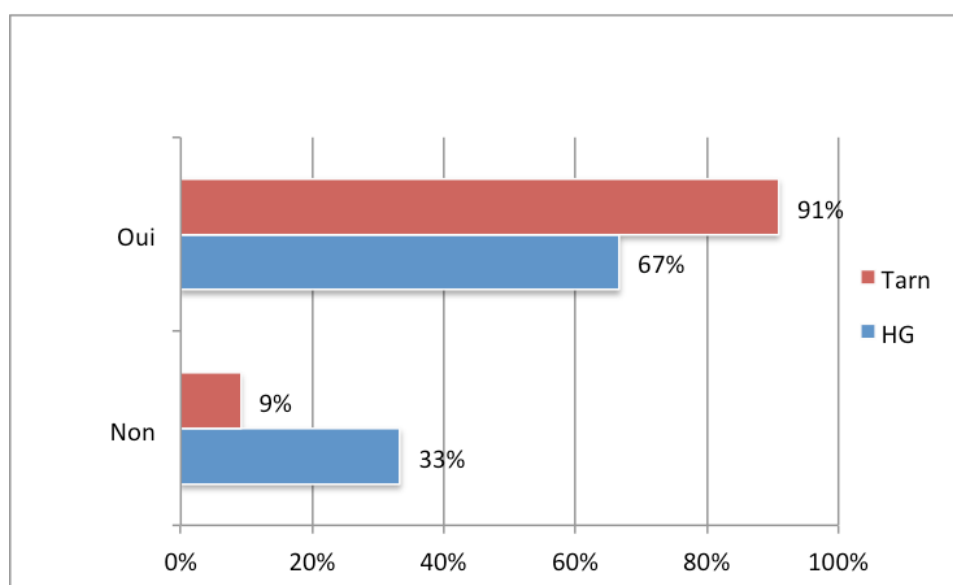
- En HG, les avis sont partagés, c'est quasiment du 50/50.
- Dans le Tarn, pour 55% des pharmaciens, les médias ont une influence positive, pour 45%, une influence négative.



**Figure 27 : Influence des décisions politiques sur la relation pharmacien-patient**

- En HG, pour 79% des pharmaciens, les décisions politiques ont une influence négative sur la relation patient-pharmacien.
- Dans le Tarn, pour 75% des pharmaciens, les décisions politiques ont une influence négative sur la relation patient-pharmacien.

➔ **Question n°16 : Le générique et la relation pharmacien-patient**

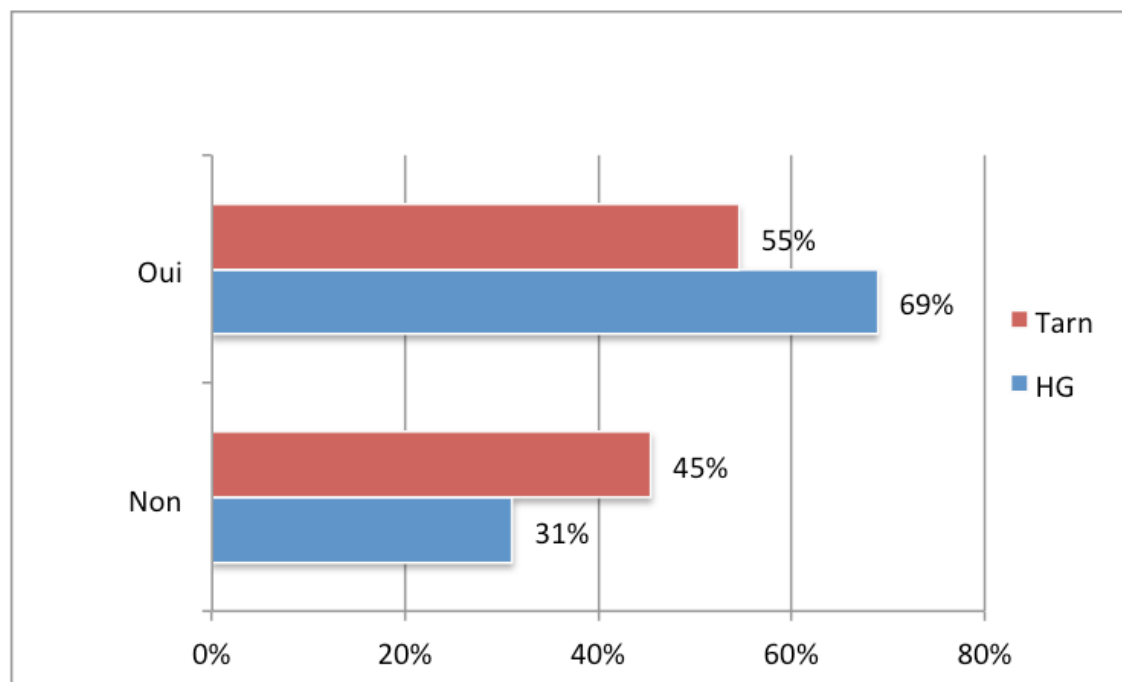


**Figure 28 : Impact du médicament générique dans la relation pharmacien-patient**

- 67% des pharmaciens de HG disent « oui »
- 90% des pharmaciens du Tarn disent « oui »
- Au global, 75% des pharmaciens sondés disent « oui »

Parmi les pharmaciens ayant répondu « oui », la très grande majorité pense que le générique est ou a été une source de tension avec certains patients réfractaires. Quelques pharmaciens pensent aussi avoir perdu des patients qui recherchaient des pharmacies délivrant des princeps au lancement des génériques.

➔ **Question n°17** : Les pharmaciens se sentent-ils libres d'exercer leur métier ?



**Figure 29 : Les pharmaciens sont-ils libres dans l'exercice de leur métier ?**

- 69% des pharmaciens de HG et 55% dans le Tarn disent « oui »
- Au global, 64% des pharmaciens se sentent libres d'exercer leur métier.

Contraintes les plus citées par les pharmaciens ayant répondu « non » :

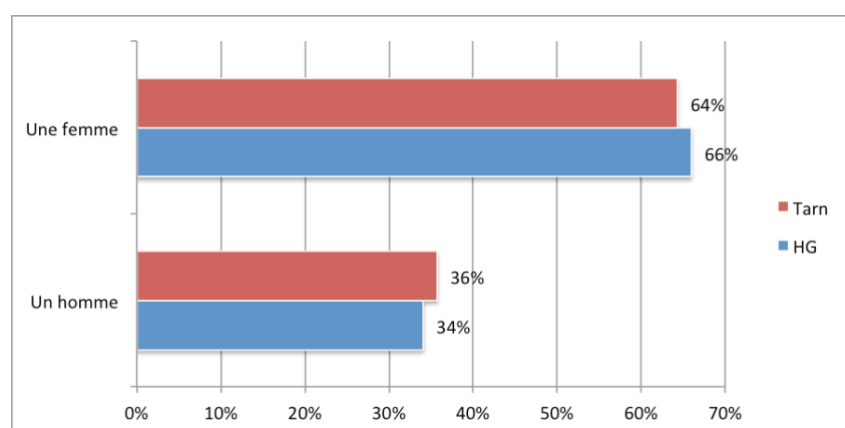
- Contraintes administratives
- Pression de la part de la sécurité sociale
- Gestion des ruptures de stock

## III.2 Questionnaires patients

Nous avons recueilli 227 questionnaires patients exploitables, 185 (81,5%) d'entre eux proviennent de HG et 42 (19,5%) du Tarn. Tout comme pour les questionnaires destinés aux pharmaciens, les réponses ont été regroupées au sein d'un tableau qui se situe à l'annexe n°7.

### III.2.a Caractéristiques générales

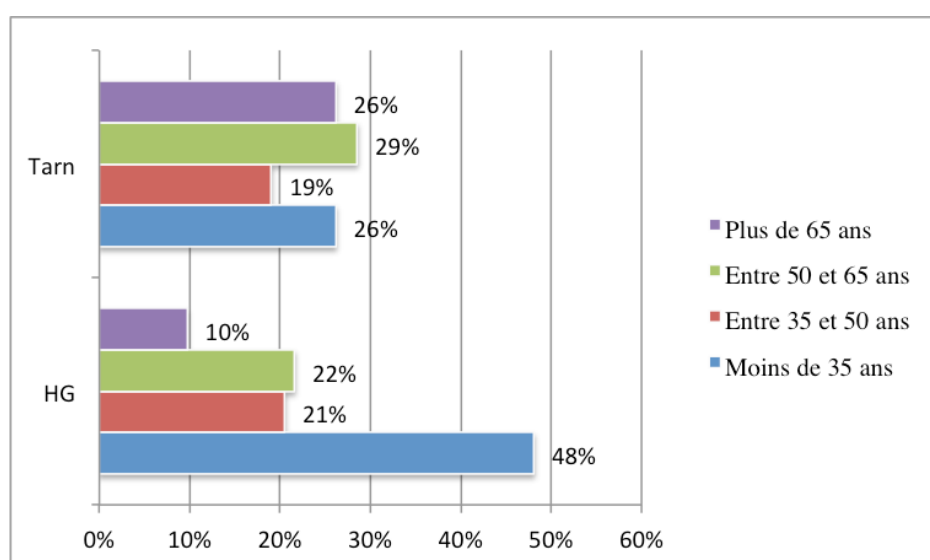
#### ➔ Question n°1 : Proportion homme/femme



**Figure 30 : Proportion homme/femme (patients)**

Sur l'ensemble de notre échantillon, 34% sont des hommes et 66% sont des femmes. Les résultats sont quasi similaires pour le Tarn et la HG.

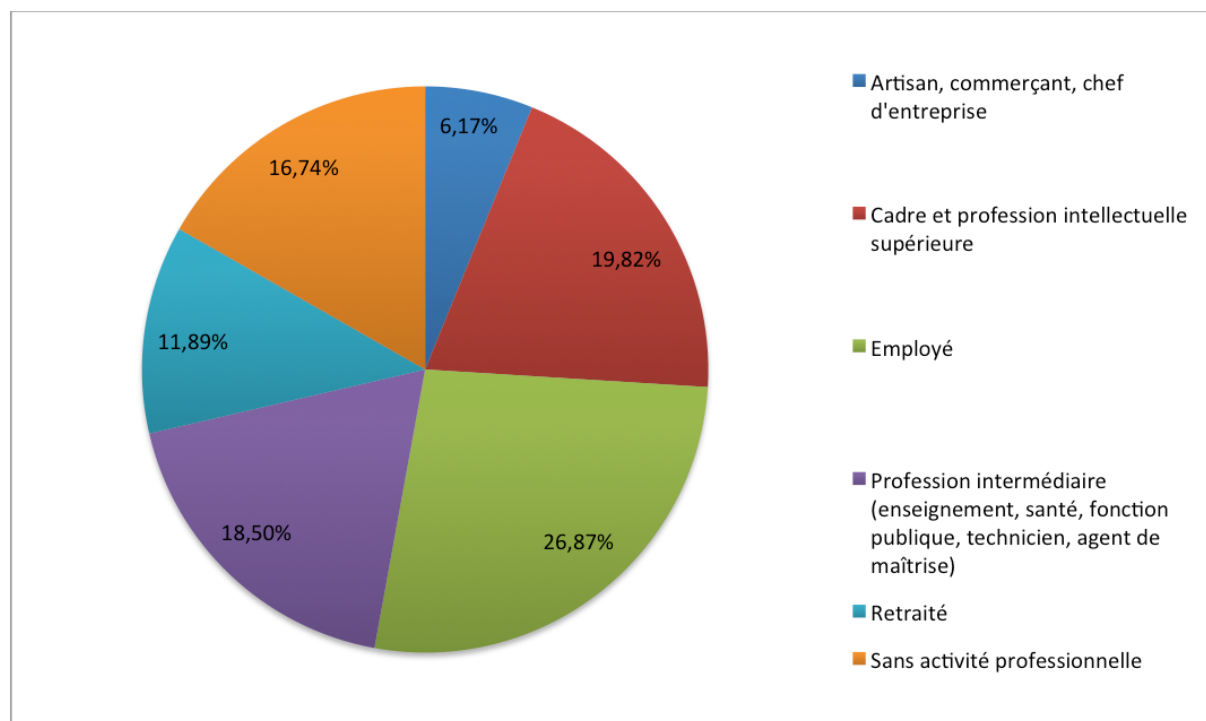
#### ➔ Question n°2 : Âge des patients



**Figure 31 : Répartition de l'âge des patients sondés**

- 48% des patients de HG interrogés ont moins de 35 ans.
- Au global, 36% des patients sondés ont plus de 50 ans.

### ➔ Question n°3 : Profession des patients



**Figure 32 : Profession des patients**

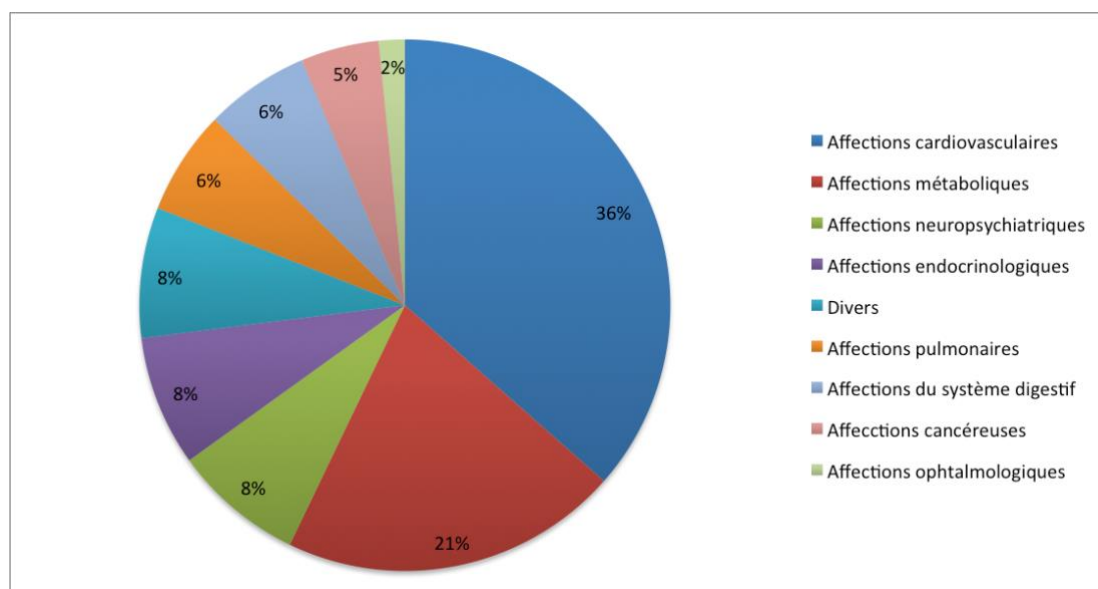
### ➔ Question n°4 : Localité des patients

Sur l'ensemble des sondés, 27% vivent en zone rurale contre 73% en zone urbaine. Dans le détail, en Haute-Garonne, ce sont 77% des patients interrogés qui vivent en zone urbaine. Dans le Tarn, 55% des sondés vivent en zone urbaine.

### ➔ Question n°5 : Proportion de patients traités pour une ALD

Sur l'ensemble des deux départements, 21% des patients sondés déclarent être traités pour une affection de longue durée. Les résultats sont homogènes entre le département du Tarn et de la HG.

Seulement 20% des patients traités pour une ALD ont précisé les médicaments qu'ils utilisent chroniquement :

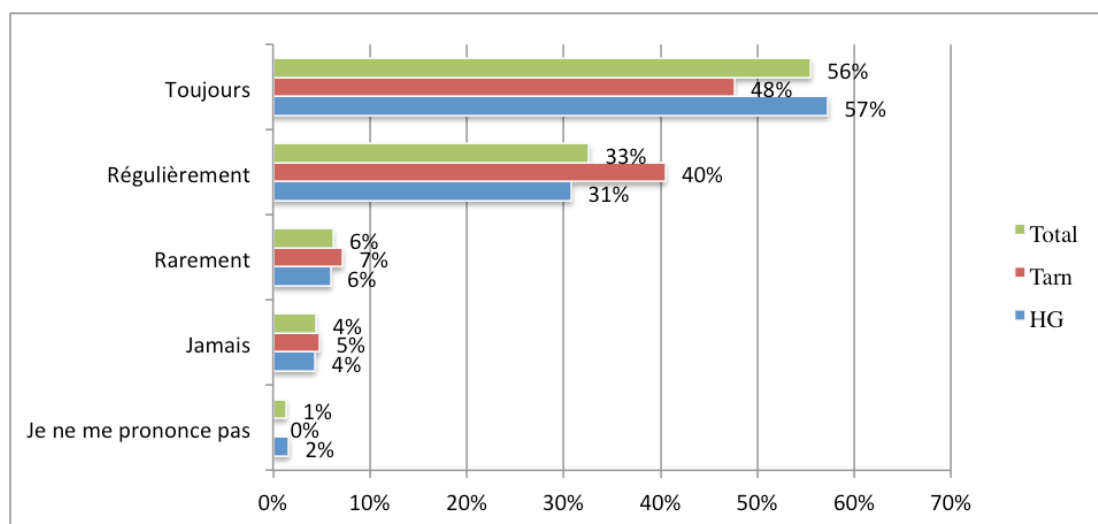


**Figure 33 : Répartition des affections de longue durée de notre échantillon**

Sur l'ensemble des patients traités pour une ALD, 36% ont des pathologies cardiovasculaires et 21% ont des pathologies liées au métabolisme.

### III.2.b Perception globale

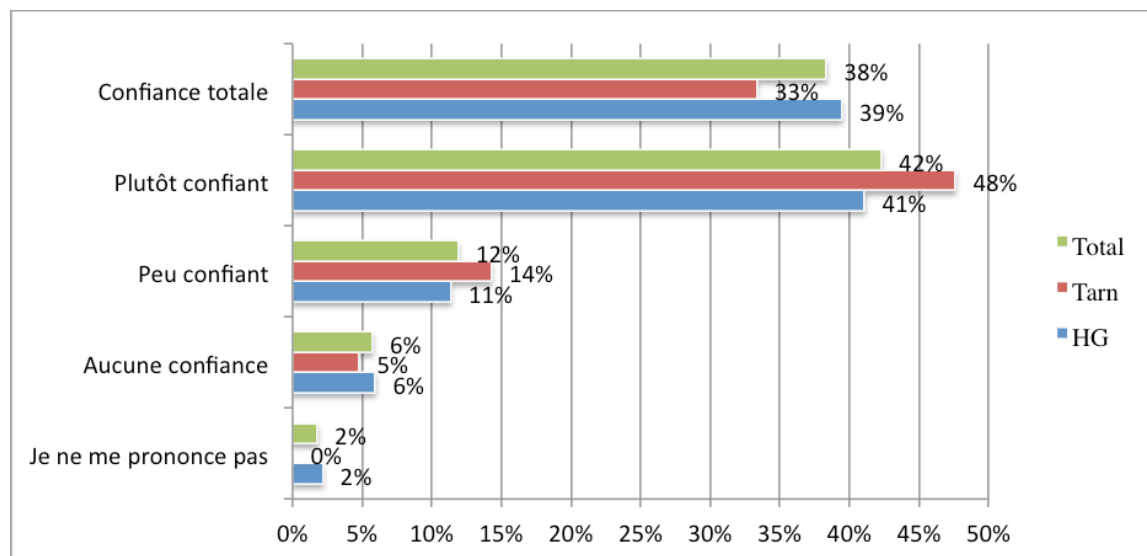
➔ **Question n°6 : Comment est accepté le médicament générique ?**



**Figure 34 : Niveau d'acceptation du médicament générique**

Nous pouvons donc constater que le générique est globalement bien accepté par les patients puisque sur l'ensemble des patients sondés, 56% l'acceptent systématiquement, 33% l'acceptent régulièrement et 11% ne l'acceptent que rarement ou jamais.

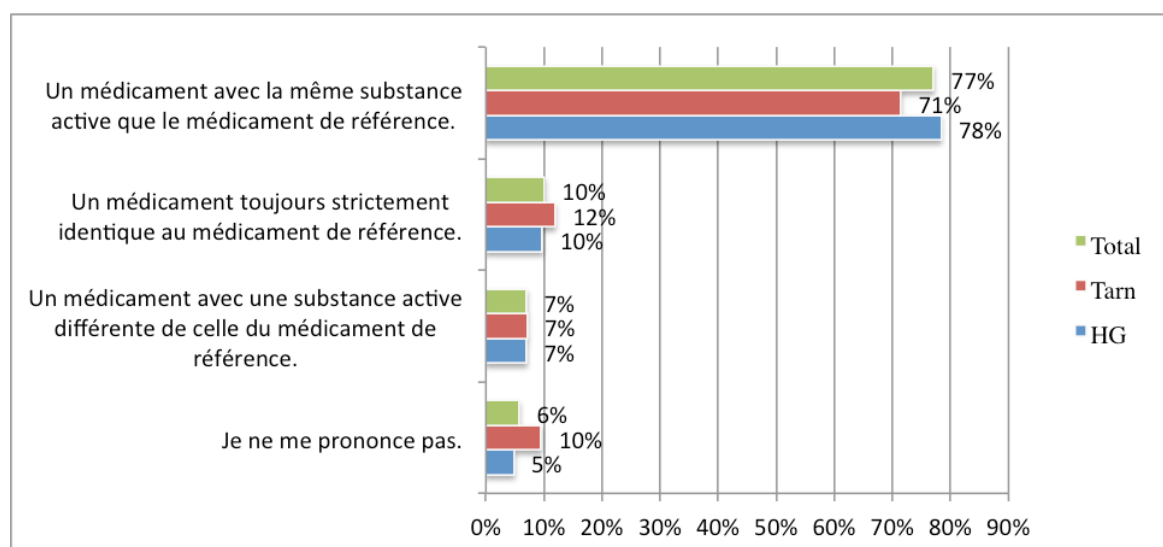
➔ **Question n°7 : Quel est le niveau de confiance des patients envers les médicaments génériques ?**



**Figure 35 : Confiance des patients vis-à-vis du médicament générique**

Les patients de notre échantillon font globalement confiance aux médicaments génériques étant donné que 80% d'entre eux leur font plutôt confiance ou totalement confiance. Seulement 6% des patients sondés n'ont aucune confiance envers les génériques. Les résultats sont homogènes entre les 2 départements.

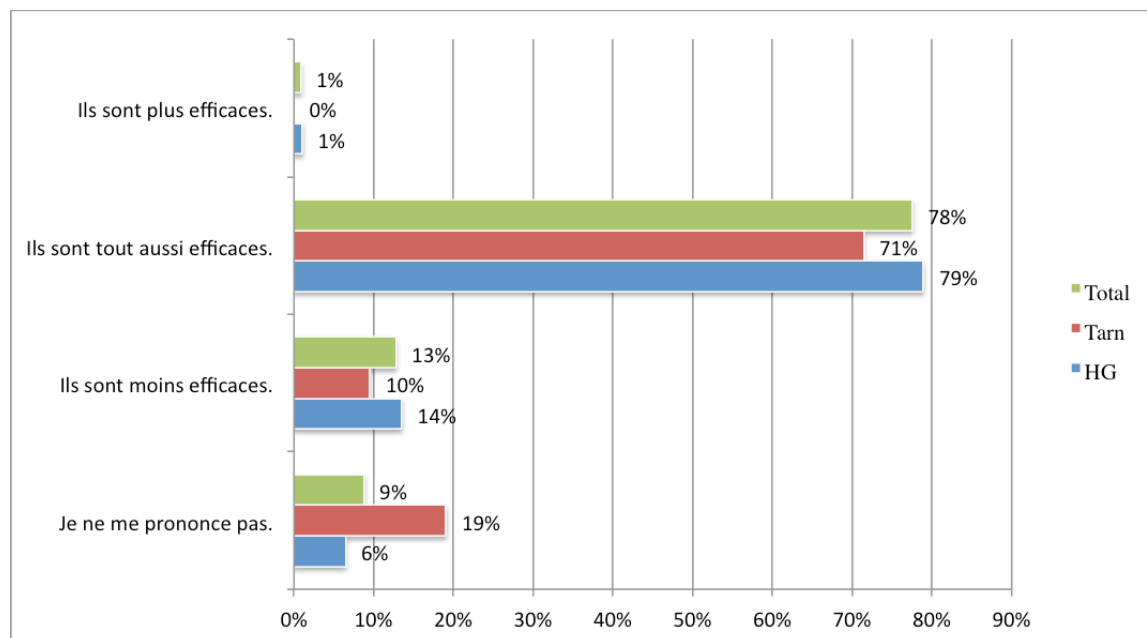
➔ **Question n°8 : Les patients et leurs connaissances sur le générique**



**Figure 36 : Les patients et leurs connaissances sur le générique**

La grande majorité des patients sondés (77%) a répondu correctement en disant que le générique est un médicament avec la même substance active ou PA que le médicament de référence. Quelques patients (10%) ont répondu que le générique est toujours strictement identique au princeps. Seulement 7% des sondés pensent que le médicament générique contient un PA différent du princeps.

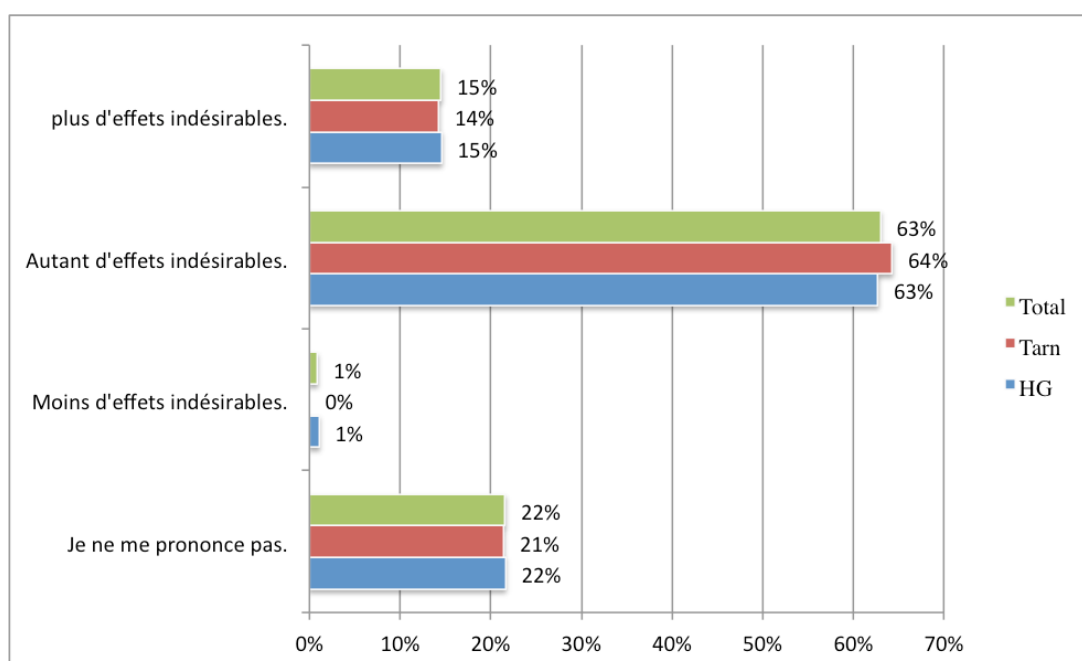
➔ **Question n°9 :** Comment les patients perçoivent-ils l'efficacité des médicaments génériques ?



**Figure 37 : Perception de l'efficacité des médicaments génériques**

Sur l'ensemble des patients de notre échantillon, 78% pensent que le générique a la même efficacité que le médicament de marque. En revanche, 13% des patients pensent que le générique est moins efficace.

➔ **Question n°10 : Les effets indésirables des médicaments génériques**



**Figure 38 : Ressenti des patients vis-à-vis des EI des génériques**

63% des patients sondés nous disent que le générique possède autant d'effets indésirables que le princeps. Tandis que 15% affirment que le générique entraîne plus d'effets indésirables. Et 22% des patients ne se sont pas prononcés sur le sujet.

➔ **Question n°11 : Erreurs relatives à la prise d'un médicament générique**

5% des patients de HG et 12% des patients du Tarn ont déjà fait au moins une erreur dans la prise d'un médicament générique. Ils ont commis deux types d'erreurs, soit ils ont pris un médicament contenant un PA différent, soit ils ont pris deux fois le même PA. Selon les patients, les erreurs de prise sont le plus souvent dues aux packagings des boîtes de médicaments génériques qui varient trop souvent d'un laboratoire à l'autre.

➔ **Question n°12 : Le prix des médicaments génériques**

D'après le ministère des Solidarités et de la Santé, le médicament générique est en moyenne 30% moins cher que le médicament de marque.

Au global, 9% des patients pensent que le générique coûte 10% moins cher en moyenne que le princeps, 30% des patients pensent qu'il est 20% moins cher, 40% pensent qu'il est 30% moins cher et 22% des patients ne se sont pas prononcés.

### III.2.c La mention « non substituable »

➔ **Question n°13** (uniquement en HG) : La mention « non substituable »

- 64% des patients de la HG affirment ne jamais demander la mention « non substituable » à leur médecin.
- 22% des patients ne demandent que rarement la mention « NS ».
- 9% des patients demandent souvent la mention « NS ».
- 5% des patients demandent systématiquement la mention « NS ».

➔ **Question n°14** (uniquement en HG) : Avance des frais pour obtenir le princeps

- 72% des patients préfèrent prendre le médicament générique plutôt que d'avancer les frais liés à la prise du médicament princeps.
- 23% des patients se disent prêt à avancer les frais.
- 5% des patients ne se prononcent pas sur le sujet.

➔ **Question n°13 (uniquement dans le Tarn)** : Changements d'habitudes des patients suite à l'élargissement du dispositif tiers-payant contre générique uniquement

- 50% des patients ne se disent pas concernés par ce qu'ils prennent systématiquement le générique.
- 21% des patients disent avoir changé leur habitude en acceptant dorénavant les médicaments génériques pour ne rien avoir à régler.
- 19% des patients disent avoir changé leurs habitudes en avançant les frais afin d'obtenir le médicament de marque.
- 10% des patients ne se prononcent pas.

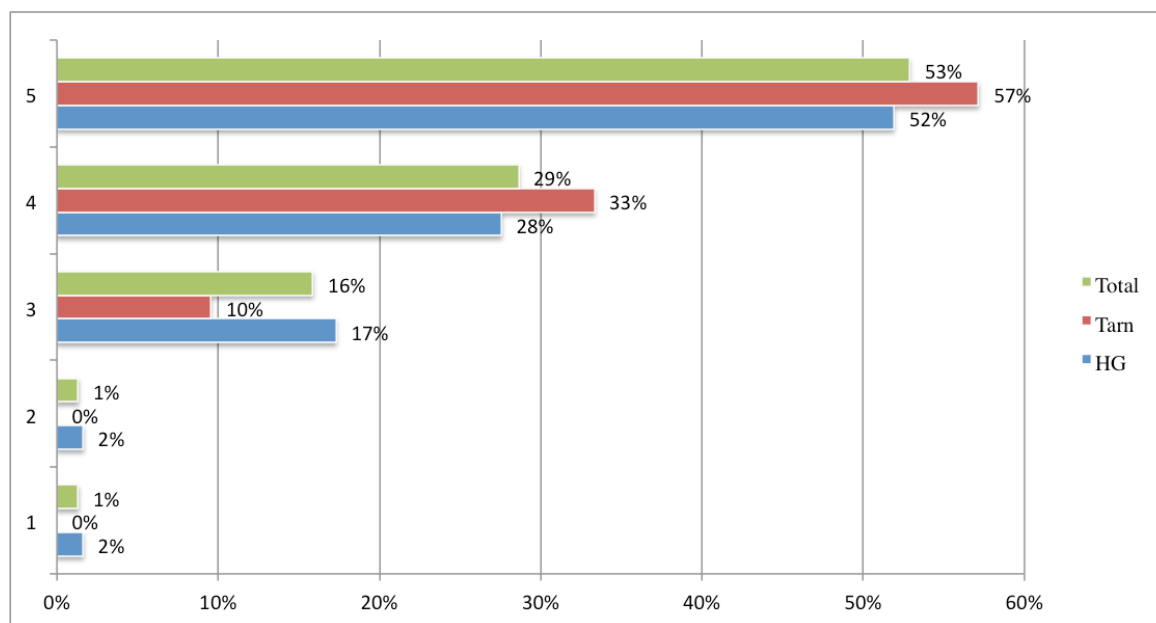
### III.2.d La relation pharmacien/patient

➔ **Question n°14 (uniquement dans le Tarn)** : Mesure Tiers-payant contre générique et confiance envers le pharmacien

- 83% des patients affirment que cette mesure n'a pas altéré la confiance envers leur pharmacien.
- 7% des patients disent que le changement intervenu en 2015 a altéré la confiance qu'ils ont en leur pharmacien.
- 10% des patients ne se prononcent pas.

### ➔ Question n°15 : Le Niveau de confiance accordée au pharmacien

Les patients ont évalué la confiance qu'ils accordent à leur pharmacien en donnant une note de 1 à 5, 1 étant la note minimale et 5 la note maximale.



**Figure 39 : Niveau de confiance accordée au pharmacien par département**

- 52% des patients de HG et 57% des patients du Tarn ont une confiance totale envers leur pharmacien.
- 28% des patients de HG et 33% des patients du Tarn ont donné une note de 4/5.
- 17% des patients de HG et 10% des patients du Tarn ont donné une note de 3/5.
- 2% des patients de HG ont donné une note de 2/4.
- 2% des patients de HG ont donné une note de 1/4.
- La confiance moyenne est de 4.26/5 en HG et 4.48/5 dans le Tarn.

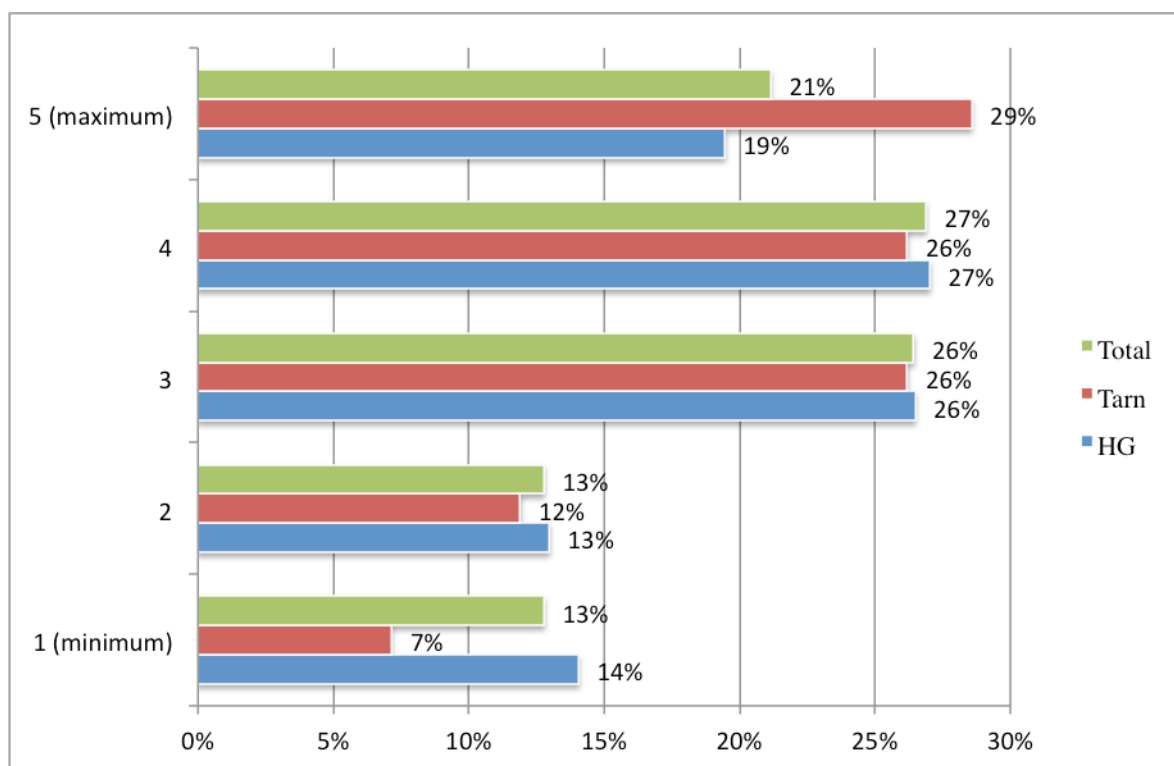
Nous avons demandé aux patients n'ayant pas donné la note maximale d'expliquer les raisons, voici les plus fréquentes :

- L'aspect trop commercial du pharmacien. En effet, certains patients pensent que le pharmacien sert son propre intérêt, c'est-à-dire qu'il va tenter de vendre un produit plutôt qu'un autre dans un but lucratif et au détriment du patient.
- Niveau de connaissance scientifique vis-à-vis du médecin.
- Mon pharmacien ne me donne pas assez de conseils.
- Le pharmacien subit la pression des laboratoires.

### III.2.e Niveau d'informations mises à disposition des patients et sources

➔ **Question n°16** : Le Niveau d'informations sur le médicament générique destinées aux patients

Les patients ont évalué le niveau d'informations sur le médicament générique mis à leur disposition en donnant une note de 1 à 5, 1 étant la note minimale et 5 la note maximale.



**Figure 40 : Niveau d'informations sur le médicament générique**

Sur l'ensemble des deux départements confondus :

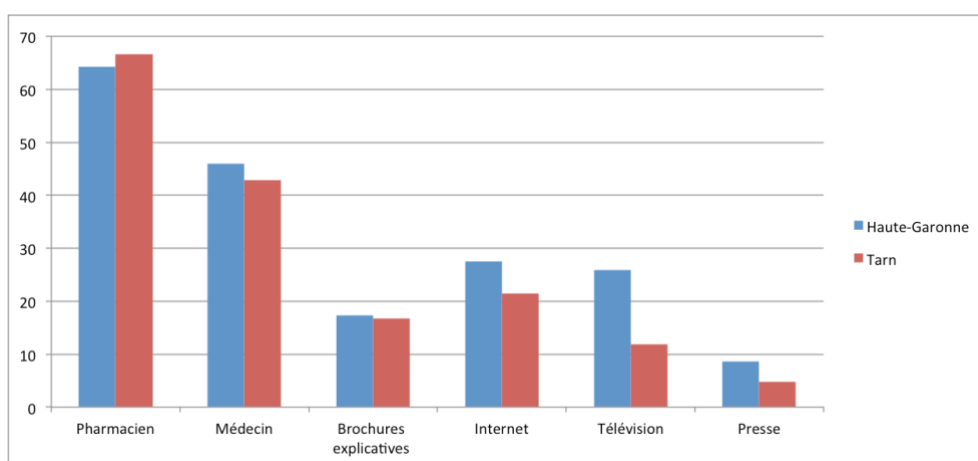
- 13% des patients donnent une note de 1 sur 5.
- 13% des patients donnent une note de 2 sur 5.
- 26% des patients donnent une note de 3 sur 5.
- 27% des patients donnent une note de 4 sur 5.
- 21% des patients donnent la note maximale de 5 sur 5.

Le niveau moyen d'informations sur le médicament générique destinées aux patients est de 3.25 sur 5 en Haute-Garonne et de 3.57 sur 5 dans le Tarn.

➔ **Question n°17 : Les sources d'informations destinées aux patients**

Nous avons demandé aux patients de sélectionner une ou plusieurs sources d'informations sur le médicament générique parmi celles que nous leur avons proposées, en voici la liste :

- Votre pharmacien
- Votre médecin
- Les brochures explicatives des établissements de santé
- La presse
- Internet
- La télévision



**Figure 41 : Sources d'informations concernant le générique et destinées au grand public**

Le pharmacien est la principale source d'information sur le médicament générique, puisque près de 65% des sondés lui ont déjà demandé des renseignements. En seconde place on retrouve le médecin, avec 45% des sondés. La troisième source d'information est internet (environ 25%).

➔ **Question n°18 : Sur quels points les patients souhaitent-ils être mieux informés ?**

65 patients (soit 29.4% des sondés) ont répondu à cette question et souhaitent donc être mieux informés sur certains points, voici les réponses les plus fréquentes :

- L'origine et la traçabilité des matières premières.
- Les risques liés à l'usage des excipients à effet notoire.
- L'économie réalisée par l'assurance maladie.
- L'efficacité des médicaments génériques.
- Les études de bioéquivalence.
- Les raisons du coût élevé du princeps.
- Les organismes indépendants évaluant le médicament générique.

### III.2.f Remarques extraites des commentaires laissés par les patients

- Pourquoi nous impose-t-on le générique ?
- Le nom des génériques est trop compliqué.
- Quel coût représentent les effets indésirables des génériques ?
- Les emballages diffèrent trop d'un laboratoire à l'autre.
- Le choix politique du médicament générique était-il le meilleur, quelles étaient les autres possibilités ?
- Pourquoi ne pas réguler le prix des princeps plutôt que d'instaurer le générique ?
- Il y a trop d'excipients à effet notoire.
- Être mieux informé par les médecins sur les génériques.
- Le goût des génériques est moins bon que celui du princeps.
- Pourquoi des boîtes de 30 comprimés et des boîtes de 28 ?
- Pourquoi autant de laboratoires commercialisant des génériques ?
- Les génériques sont-ils des médicaments bas de gamme ?

## **IV/ DISCUSSION**

### **IV.1 Avantages et limites**

Comme tout travail scientifique, notre étude présente des forces et des limites.

Nous avions initialement prévu de diffuser l'ensemble des questionnaires par le biais du grossiste répartiteur Alliance-Healthcare®. Cependant, suite à un problème de communication interne au niveau du service répartition, la quasi-totalité des questionnaires transmis a été perdue. Par cette méthode, nous avons recueilli seulement 5 questionnaires sur 216 destinés aux pharmaciens de Haute-Garonne et aucun des questionnaires sur 84 destinés aux pharmaciens du Tarn. Nous avons donc diffusé les questionnaires par le biais de 2 autres méthodes :

- D'une part, nous avons présenté les questionnaires aux pharmaciens de la Haute-Garonne et du Tarn en nous rendant directement dans différentes officines choisies de façon aléatoire, mais sans randomisation. Ainsi, nous avons recueilli 40 questionnaires destinés aux pharmaciens de Haute-Garonne, 22 questionnaires destinés aux pharmaciens du Tarn, 53 questionnaires destinés aux patients de Haute-Garonne et 15 questionnaires destinés aux patients du Tarn.
- D'autre part, nous avons décidé de diffuser les questionnaires-patients par l'intermédiaire du réseau social Facebook® après les avoir mis en page numériquement avec l'aide du logiciel GoogleForm®. Par le biais de cette méthode, nous avons recueilli 132 questionnaires-patients de Haute-Garonne et 27 questionnaires-patients du Tarn.

Concernant la méthodologie, nous pouvons noter plusieurs biais:

- Les questionnaires-patients diffusés au sein des pharmacies ont-ils été réellement distribués aléatoirement aux patients ? En effet, les pharmaciens connaissant bien leurs patients savaient d'emblée qui était « pro-générique » ou « anti-générique ».
- Le fait de publier les questionnaires-patients sur un réseau social entraîne aussi obligatoirement un biais de sélection. Tout le monde ne possède pas un compte Facebook® ou de matériel informatique adéquat. De plus, nous sélectionnons ainsi une certaine population, surtout les jeunes de moins de 35 ans.
- Les pharmaciens du Tarn exerçant nettement plus en zone rurale qu'en zone urbaine vis-à-vis de leurs confrères de la Haute-Garonne (54,5% vs 26,7% respectivement,  $p = 0,025$ ), nous pouvons donc naturellement nous poser la question de savoir si le fait d'exercer en zone rurale n'influencerait pas la relation et la confiance entre les pharmaciens et les patients.

Les questionnaires ont été remplis par les patients de manière autonome. On ne peut donc pas exclure la possibilité que certains d'entre eux n'aient pas compris l'intégralité des questions et qu'ils aient eu besoin de certaines explications. Mais en procédant ainsi nous nous sommes assurés que les patients n'ont pas été influencés dans leurs réponses. Par ailleurs, une grande attention a été portée à la rédaction des questionnaires, établis dans un langage normalement compréhensible de tous et en utilisant un minimum de termes scientifiques.

En Haute-Garonne, il y a 411 pharmacies d'officines, dont 45 ont participé à notre étude. Dans le département du Tarn, il y a 134 pharmacies, dont 22 ont participé à notre étude. Le taux de participation dans les 2 départements était donc de 10,9% en Haute-Garonne et de 16,4% dans le Tarn. Il s'agit de l'hypothèse la plus défavorable en termes d'estimation du taux de participation car nous n'avons pas sollicité l'ensemble des pharmacies de ces 2 départements. Quoi qu'il en soit, la question de la représentativité des résultats obtenus dans cette étude et leur « extrapolabilité » reste ouverte.

Notre étude propose une approche originale de la question de la perception du médicament générique. Cette question a fait l'objet de précédents travaux.<sup>46, 47</sup> Dans l'étude réalisée par Caroline Martinez pour sa thèse de Pharmacie, des patients de Midi-Pyrénées ont été interrogés sur le médicament générique dans l'objectif d'évaluer l'influence de la catégorie socio-professionnelle sur la perception du médicament générique. Dans celle d'Isabelle Ostan, des questionnaires ont été distribués à des patients ainsi qu'à des pharmaciens d'officine de Haute-Garonne afin d'étudier conjointement le ressenti du patient et des pharmaciens à l'égard du médicament générique, 10 ans après l'introduction du droit de substitution en France. Il ressortait de cette dernière étude que 73% des pharmaciens participants estimaient que la substitution avait modifié la relation pharmacien-patient (75% dans notre étude), et que seule une minorité d'entre eux avaient retenu un côté négatif.

La confrontation du point de vue de pharmaciens d'officine à celui des patients était nécessaire afin de mieux définir la place de chacun autour du médicament générique. Les auteurs d'une étude évaluant les taux de substitution réalisée en Midi-Pyrénées à partir des données de remboursement de l'assurance maladie soulignent le manque de données dans ce domaine et concluent sur la nécessité d'explorer la place réelle du médecin, du pharmacien et du patient dans la substitution.<sup>48</sup>

L'impact des pratiques de dispensation officinale sur la perception du médicament générique par les patients et sur la relation pharmacien-patient n'avait à notre connaissance jamais été étudié. Telle qu'elle a été conçue, la présente étude renseigne sur 4 points de vue différents (patients et pharmaciens, de Haute-Garonne et du Tarn). L'avantage de cette approche est qu'elle permet non seulement de confronter le point de vue de pharmaciens d'officine à celui des patients, mais également de comparer ces points de vue dans des contextes de pratiques de dispensation différentes.

La confrontation du point de vue de différents professionnels de santé a été étudiée par ailleurs au sujet des médicaments biosimilaires. Le niveau de connaissances sur ce sujet était le même chez les pharmaciens installés au Québec et chez ceux installés en France.<sup>49</sup> En Irlande, une différence de connaissances sur les médicaments biosimilaires a été mise en évidence selon la profession considérée, entre d'un côté les médecins spécialistes et les pharmaciens et de l'autre les médecins généralistes.<sup>50</sup> Une autre étude réalisée auprès de médecins généralistes de Martinique et de Guadeloupe suggère qu'il serait important d'améliorer le niveau d'information donné par les autorités sanitaires sur les médicaments génériques et d'uniformiser le packaging afin de diminuer les perceptions négatives à l'égard de ces médicaments.<sup>51</sup> De façon similaire, il semblerait intéressant de compléter le travail réalisé dans cette thèse par l'évaluation de la perception du médicament générique par les médecins généralistes de Haute-Garonne et du Tarn et son impact sur la relation qu'ils entretiennent avec leurs patients.

## IV.2 Légalité de la réforme

Depuis le mois de juin 2015, la CPAM du Tarn incite les pharmaciens à substituer les princeps malgré la présence de la mention « non substituable » sur l'ordonnance. D'un point de vue légal, cette mesure s'oppose aux dispositions des articles L.162-16-7 du CSS et L.5125-23 du CSP qui précisent que la mention « non substituable » constitue une dérogation légale à l'application du dispositif « tiers payant contre générique ». De plus, cela va à l'encontre de l'article R.4127- 8 du CSP qui assure la liberté de prescription du médecin. En effet, lorsque la mention « non substituable » est inscrite sur l'ordonnance, le pharmacien est normalement tenu de respecter la décision du médecin. Seul le médecin peut juger nécessaire de délivrer un princeps et ceci dans le seul intérêt du patient.<sup>30, 52, 53</sup>

Cependant, l'application du tiers-payant n'est pas une obligation légale. Le patient a toujours le choix entre le médicament générique et le médicament princeps. Il devra toutefois avancer les frais s'il décide de prendre le médicament de marque que son médecin lui a prescrit malgré la présence de la mention « non substituable ».

Comment agir face à un patient n'ayant pas les moyens d'avancer les frais et pour qui le médicament générique est incompatible ?

L'Union Nationale des Pharmacies de France (UNPF) et le Collectif Inter associatif sur la Santé (CISS) s'opposent quant à eux à cette mesure et invitent les pharmaciens à respecter la mention « non substituable » tout en réalisant le tiers-payant.<sup>54</sup>

### IV.3 Confrontation aux données de la littérature

L'objectif principal de notre étude était d'analyser l'impact des pratiques de dispensation officinale sur la perception du médicament générique et sur la relation qu'entretiennent les pharmaciens avec leurs patients. Pour cela nous avons comparé la situation dans deux départements soumis à des pratiques de dispensation différentes. Nos résultats montrent d'une part que la confiance accordée par les patients envers le pharmacien d'officine est bonne et comparable dans les deux départements, et que le médicament générique bénéficie d'une image positive auprès des patients. D'autre part, une différence statistiquement significative a été retrouvée entre les pharmaciens des deux départements : ceux installés dans le Tarn estiment plus souvent que le médicament générique, auquel ils accordent un meilleur niveau de confiance, a un impact dans la relation avec leurs patients.

Il est intéressant d'analyser l'impact de la mesure instaurée dans le département du Tarn sur le taux de substitution qui a nettement progressé (environ + 3% en seulement 1 an). En Afrique du Sud, la mise en place d'une réforme similaire a conduit au même résultat.<sup>55</sup> Ce type de réforme peut donc être considérée comme utile pour la pratique officinale. Il est même parfois attendu directement par les pharmaciens comme cela a été montré au Nigéria.<sup>56</sup> Compte tenu de l'objectif et de l'approche méthodologique, notre étude n'apporte pas de précisions quant au taux de substitution dans les pharmacies du Tarn et de la Haute-Garonne. Ces derniers ont récemment été évalués en Midi-Pyrénées dans une étude comparant les taux de substitution de différentes classes pharmaco-thérapeutiques à partir de l'analyse des données de remboursement de l'assurance maladie.<sup>48</sup> Les résultats ont retrouvé une différence statistiquement significative au sein des cinq classes pharmaco-thérapeutiques concernées par les recommandations du contrat d'amélioration des pratiques individuelles (CAPI) avec des taux de substitution variant de 90,4% pour les antibiotiques à 67,7 % pour les antihypertenseurs.

En analysant le point de vue des patients dans les deux départements, nous ne constatons aucune différence statistiquement significative concernant l'efficacité ou la survenue d'effets indésirables avec des médicaments génériques. Il en est de même vis-à-vis de la confiance qu'ils y accordent. Le niveau de connaissance sur le générique est bon dans les deux départements. En effet, 78,4% des patients de Haute-Garonne et 71,4% des patients du Tarn connaissent la bonne définition du médicament générique. Il a été démontré par le biais d'une étude réalisée en Norvège que l'adhérence des patients au médicament générique était corrélée à un bon niveau de connaissance et de compréhension.<sup>57</sup> Une étude de 2014 indique que les patients irlandais étaient favorables à une large utilisation des génériques avant l'introduction du droit de substitution en Irlande, mais qu'ils réclamaient plus d'informations concernant notamment la sécurité, l'efficacité clinique et la qualité de fabrication au sein dans la notice de ces médicaments.<sup>58</sup>

De plus, pour diminuer les perceptions négatives à l'égard du générique, plus d'explications sont nécessaires de la part des pharmaciens. Il est donc primordial que leurs propres connaissances dans ce domaine soient solides. Une étude réalisée en Arabie Saoudite explique, comme d'autres études, que les connaissances du pharmacien sont primordiales et nécessaires à l'obtention d'un bon taux de substitution.<sup>59</sup>

Par ailleurs, une étude réalisée en Suède a montré que la dispensation des médicaments génériques ne prend pas plus de temps que n'importe quelle dispensation.<sup>60</sup> En revanche, le contenu du message associé à cette dispensation est différent, avec plus d'informations concernant les aspects non médicaux (définition du générique, avantage du générique pour la société ...) et moins d'informations concernant le traitement en lui-même.

Notre étude met en évidence que les pharmaciens du Tarn estiment plus souvent que le générique a un impact dans la relation qu'ils entretiennent avec leurs patients ( $p = 0,0388$ ). Ils accordent également un meilleur niveau de confiance au médicament générique que leurs confrères de Haute-Garonne ( $p = 0,00011$ ). De plus, les patients du Tarn accordent un bon niveau de confiance envers leur pharmacien (4,48 sur 5 VS 4,26 en Haute-Garonne, sans différence significative :  $p = 0,09$ ). Nous faisons donc l'hypothèse que le générique impacte positivement la relation pharmacien/patient (cf. annexe n°7).

Les deux populations de pharmaciens comparées n'en sont pas au même stade dans leur réflexion sur le médicament générique. Dans le département du Tarn, au départ, ils étaient seulement 30% à être favorables à la mise en place de la réforme. Leur position a évolué depuis puisque ce pourcentage s'élève aujourd'hui à 90% (cf. annexe n°6). Les pharmaciens du Tarn semblent donc convaincus de l'intérêt de cette réforme, du moins ils sont rassurés de constater qu'elle n'a pas altéré la relation qu'ils entretiennent avec leurs patients. Les pharmaciens de Haute-Garonne sont quant à eux favorables à la mise en place d'une réforme similaire à hauteur de seulement 46%.

L'élargissement de ce travail à d'autres régions, notamment celles dans lesquelles des pratiques de substitution comparables à celles du Tarn ont été mises en place, serait intéressant pour évaluer la reproductibilité de nos résultats et affiner notre analyse de l'impact des pratiques de dispensation officinale du médicament générique sur la relation pharmacien/patient.

## CONCLUSION

Dans ce travail de thèse, nous avons tenté d'analyser le médicament générique sous plusieurs angles de vue. Ainsi, nous avons étudié l'aspect pharmacologique, avec notamment la définition de la bioéquivalence, puis l'aspect économique, qui est le facteur-clé de son apparition dans notre système de soin. Enfin, nous avons abordé un aspect plus social du médicament générique en effectuant une enquête de perception auprès de patients et de pharmaciens de Haute-Garonne et du Tarn.

Le médicament générique est un médicament à part entière qui est encadré par la loi. Tout comme le princeps, il possède une AMM et bénéficie du même suivi de pharmacovigilance.

L'introduction des médicaments génériques en France a été une solution efficace pour maîtriser les dépenses de santé. Ainsi près de 22 milliards d'euros ont été économisés depuis l'entrée en vigueur du droit de substitution en 1999.

Au-delà des répercussions économiques, le médicament générique a eu de nombreux impacts, notamment sur la façon dont il est perçu par le grand public et sur la relation qu'entretiennent les pharmaciens d'officine avec leurs patients.

Il ressort de notre enquête que le médicament générique est perçu plutôt favorablement par les participants, tant les pharmaciens que leurs patients, et que le niveau de confiance qu'ils lui accordent est élevé. De plus, la mesure expérimentale instaurée dans le Tarn incitant les pharmaciens à proposer le médicament générique malgré la mention « non substituable », bien que contraire à la réglementation, ne semble pas avoir altéré cette relation de confiance étant donné que nous avons retrouvé une meilleure perception et un plus haut niveau de confiance accordée par les pharmaciens du Tarn que leurs confrères de Haute-Garonne.

Néanmoins, les patients réfractaires à l'utilisation de ces médicaments évoquent diverses raisons, souvent liées à la mauvaise compréhension des informations qui leur parviennent. C'est pourquoi, lors de la dispensation d'un médicament générique, le contenu de l'information transmise par le pharmacien est primordial. En effet, il permet non seulement de garantir l'adhérence au traitement, mais aussi de diminuer les perceptions négatives à l'égard de ces médicaments, tout en renforçant la confiance instaurée. Une formation accrue des pharmaciens d'officine, aussi bien en formation initiale que continue, paraît essentielle pour faire progresser encore la situation et l'acceptation du médicament générique par la société.

Notre travail pourra servir de référence pour des études ultérieures s'intéressant à l'impact des pratiques professionnelles sur la perception du médicament générique et la relation patient/pharmacien/médecin. En effet, des études complémentaires auprès des médecins prescripteurs en première ligne desquels figurent les médecins généralistes seraient nécessaires pour compléter nos données.

## **ANNEXES**

## ANNEXE N°1

### Questionnaire destiné aux pharmaciens de Haute-Garonne

#### Etude de la perception du médicament générique auprès des pharmaciens de la région Midi-Pyrénées

Ce questionnaire est destiné uniquement aux pharmaciens. Il est anonyme et à pour but de recueillir votre expérience dans le domaine de la substitution des médicaments. Les différentes données récoltées me permettront d'élaborer une étude statistique dans le cadre de ma thèse en pharmacie. Je vous remercie par avance pour le temps que vous m'accorderez. Anthony Manzo.

1) Vous êtes ?

- ☐ Un homme ☐ Une femme

2) Quelle est votre ancienneté ?

- ☐ Inférieure à 10 ans ☐ Entre 10 et 20 ans  
☐ Entre 20 et 30 ans ☐ Supérieure à 30 ans

3) Dans quel département exercez-vous ? ☐ 31 ☐ 81

- ☐ en zone urbaine ☐ ou ☐ en zone rurale

4) Quel est votre type de patientèle ?

- ☐ Ce sont des patients fidèles ☐ Ce sont des patients de passages ☐ Mixte

5) Quel est le nombre moyen d'ordonnances délivrées au quotidien ?

- ☐ Moins de 50 ordonnances ☐ Entre 50 et 100 ordonnances  
☐ Entre 100 et 150 ordonnances ☐ Plus de 150 ordonnances

6) Sur une échelle de 1 à 5 (1 étant le minimum et 5 le maximum), évaluez le niveau d'information destiné aux professionnels de santé sur le médicament générique ?

- ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

7) Quelles sont vos sources d'informations concernant les médicaments génériques ?

.....  
.....

8) Quel est le taux de substitution de l'officine dans laquelle vous exercez ?

- ☐ Inférieur à 75% ☐ Entre 75 et 80 %  
☐ Entre 80 et 85% ☐ Supérieur à 85%

➔ L'objectif fixé par l'assurance maladie est il atteint ? ☐ Oui ☐ Non

9) Sur une échelle de 1 à 5, quel est votre niveau de confiance concernant les génériques ?

- ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

10) En terme de qualité, d'efficacité et de sécurité, faites-vous une distinction entre les différents laboratoires commercialisant des génériques ?

- ☐ Oui ☐ Non

Veuillez tourner SVP  
➔

➔ **Si oui**, précisez pourquoi :

.....  
.....

11) En notant par ordre décroissant les différentes propositions, quelles sont les raisons les plus fréquentes du refus de substitution ? (1 représente la raison la plus fréquente et 5 la moins fréquente)

... le générique est moins efficace      ... présence d'excipients à effet notoire  
... conviction du médecin                      ... conviction du patient sans réel argument  
... goût

12) Comment agissez-vous face à une ordonnance comportant la mention « Non substituable » ?

☐ Je ne propose pas au patient le générique et je pratique le tiers-payant  
☐ Je ne propose pas au patient le générique et je fais régler le patient  
☐ Je propose tout de même au patient le générique, s'il accepte je pratique le tiers-payant, s'il refuse, je ne pratique pas le tiers-payant

13) Changez-vous vos habitudes de substitution face à une prescription comportant un médicament à marge thérapeutique étroite (molécules exclues, ex : antiépileptiques) ?

☐ Oui                                              ☐ Non

➔ **Si oui**, de quelles manières ?

.....  
.....

14) Seriez-vous favorable à la pratique du tiers-payant qu'en cas de délivrance de génériques (la mention « non substituable » ne permettrait plus de pratiquer le tiers-payant) ?

☐ Oui                                              ☐ Non                                              ☐ Sans opinion

15) Selon vous, ces facteurs influencent-ils positivement ou négativement la relation que vous entretenez avec les patients auxquels vous délivrez des médicaments génériques ?

Prescripteurs : ☐ + ☐ -                      Médias : ☐ + ☐ -                      Décisions politiques : ☐ + ☐ -

16) Pensez-vous que le générique puisse avoir un impact dans la relation pharmacien/patient ?

☐ Oui                                              ☐ Non

➔ **Si oui**, précisez pourquoi :

.....  
.....

17) Vous sentez-vous libre d'exercer votre métier ?

☐ Oui                                              ☐ Non

➔ **Si non**, quelles sont les contraintes les plus importantes ?

.....  
.....

Avez-vous des remarques à apporter ?

.....  
.....



## ANNEXE N°2

### Questionnaire destiné aux pharmaciens du Tarn

#### Etude de la perception du médicament générique auprès des pharmaciens de la région Midi-Pyrénées (Tarn)

Ce questionnaire est destiné uniquement aux pharmaciens. Il est anonyme et à pour but de recueillir votre expérience dans le domaine de la substitution des médicaments. Les différentes données récoltées me permettront d'élaborer une étude statistique dans le cadre de ma thèse en pharmacie. Je vous remercie par avance pour le temps que vous m'accorderez. Anthony Manzo.

1) Vous êtes ?

- ☐ Un homme ☐ Une femme

2) Quelle est votre ancienneté ?

- ☐ Inférieure à 10 ans ☐ Entre 10 et 20 ans  
☐ Entre 20 et 30 ans ☐ Supérieure à 30 ans

3) Dans quel département exercez-vous ? ☐ 31 ☐ 81

- ☐ En zone urbaine ou ☐ En zone rurale

4) Quel est votre type de patientèle ?

- ☐ Ce sont des patients fidèles ☐ Ce sont des patients de passages ☐ Mixte

5) Quel est le nombre moyen d'ordonnances délivrées au quotidien ?

- ☐ Moins de 50 ordonnances ☐ Entre 50 et 100 ordonnances  
☐ Entre 100 et 150 ordonnances ☐ Plus de 150 ordonnances

6) Sur une échelle de 1 à 5 (1 étant le minimum et 5 le maximum), évaluez le niveau d'information destiné aux professionnels de santé sur le médicament générique ?

- ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

7) Quelles sont vos sources d'informations concernant les médicaments génériques ?

.....  
.....

8) Quel est le taux de substitution de l'officine dans laquelle vous exercez ?

- ☐ Inférieur à 75% ☐ Entre 75 et 80 %  
☐ Entre 80 et 85 ☐ Supérieur à 85%

➔ L'objectif fixé par l'assurance maladie est il atteint ? ☐ Oui ☐ Non

9) Sur une échelle de 1 à 5, quel est votre niveau de confiance concernant les génériques ?

- ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

10) En terme de qualité, d'efficacité et de sécurité, faites-vous une distinction entre les différents laboratoires commercialisant des génériques ?

- ☐ Oui ☐ Non

Veuillez tourner SVP  
➔

.....

|                                     |                                           |
|-------------------------------------|-------------------------------------------|
| ... Le générique est moins efficace | ... Présence d'excipients à effet notoire |
| ... Conviction du médecin           | ... Conviction du patient                 |
| ... Goût                            |                                           |

☐ Je ne propose pas au patient le générique et je pratique le tiers-payant

☐ Je ne propose pas au patient le générique et je fais régler le patient

☐ Je propose tout de même au patient le générique, s'il accepte je pratique le tiers-payant, s'il refuse, je ne pratique pas le tiers-payant

☐ Oui ☐ Non

.....

☐ Favorable                      ☐ Défavorable                      ☐ Sans opinion

☐ Favorable                      ☐ Défavorable                      ☐ Sans opinion

Prescripteurs : ☐ + ☐ - Médias : ☐ + ☐ - Décisions politiques : ☐ + ☐ -☐ Oui ☐ Non

.....

☐ Oui ☐ Non

---

.....



## ANNEXE N°3

### Questionnaire destiné aux patients de Haute-Garonne

#### Etude de la perception du médicament générique auprès des patients de Midi-Pyrénées (Haute-Garonne)

Ce questionnaire, anonyme, est établi dans le cadre de ma thèse en pharmacie. Il a pour but d'évaluer votre ressenti sur le médicament générique. Je vous remercie très sincèrement pour votre participation à cette étude et pour le temps que vous m'accorderez. Anthony Manzo.

- 1) Vous êtes ? ☐ Un homme ☐ Une femme
- 2) Quel est votre âge ? ☐ Moins de 35 ans ☐ Entre 35 et 50 ans  
☐ Entre 50 et 65 ans ☐ Plus de 65 ans
- 3) Quelle est votre profession ? ☐ Agriculteur exploitant ☐ Employé  
☐ Ouvrier ☐ Retraité  
☐ Cadre et profession intellectuelle supérieure  
☐ Artisan, commerçant, chef d'entreprise  
☐ Profession intermédiaire (enseignement, santé, fonction publique, technicien, agent de maîtrise)  
☐ Sans activité professionnelle
- 4) Quel est votre département ? ☐ 31 ☐ 81 ☐ Autre : ...  
☐ en zone urbaine ou ☐ en zone rurale
- 5) Etes-vous traité(e) pour une affection de longue durée ? ☐ Oui ☐ Non
- ➔ **Si oui**, précisez les médicaments qui vous sont prescrits :  
.....
- 6) En général, acceptez-vous les médicaments génériques proposés par votre Pharmacien ?  
☐ Toujours ☐ Régulièrement ☐ Je ne me prononce pas  
☐ Rarement ☐ Jamais
- 7) Quel est votre niveau de confiance concernant le médicament générique ?  
☐ Je fais totalement confiance aux génériques. ☐ Je fais plutôt confiance aux génériques.  
☐ Je fais peu confiance aux génériques. ☐ Je n'ai aucune confiance.  
☐ Je ne me prononce pas.
- 8) Selon-vous, qu'est-ce qu'un médicament générique ?  
☐ Un médicament avec une substance active différente de celle du médicament de référence.  
☐ Un médicament toujours strictement identique au médicament de référence.  
☐ Un médicament avec la même quantité en substance active que le médicament de référence.  
☐ Je ne me prononce pas.
- 9) D'un point de vue global, comment jugez-vous l'efficacité des médicaments génériques par rapport aux médicaments de marques ?  
☐ Ils sont plus efficaces. ☐ Ils sont tout aussi efficaces.  
☐ Ils sont moins efficaces. ☐ Je ne me prononce pas.

Veuillez  
tourner SVP  
➔

10) À propos des effets indésirables des médicaments génériques, que diriez-vous ?

- ☐ Ils entraînent plus d'effets indésirables. ☐ Il y a autant d'effets indésirables.  
☐ Il y a moins d'effets indésirables. ☐ Je ne me prononce pas.

11) Vous est-il déjà arrivé de faire des erreurs dans la prise d'un médicament générique ?  
(Emballage, nom, forme, couleur ... )

- ☐ Oui ☐ Non

→ Si oui, précisez le type d'erreur et pour quel médicament :

.....  
.....

12) Selon-vous, en moyenne, combien coûte un médicament générique ?

- ☐ 30% moins cher que le médicament de marque ☐ 20% moins cher  
☐ 10% moins cher ☐ Je ne me prononce pas ☐ Autre : .....

13) Vous arrive-t-il de demander à votre médecin d'inscrire la mention « non substituable » pour ne pas avoir le générique ?

- ☐ Toujours ☐ Souvent ☐ Rarement ☐ Jamais

14) Seriez-vous prêt à verser une quelconque somme pour ne pas avoir à prendre un médicament générique ?

- ☐ Oui ☐ Non

15) Sur une échelle de 1 à 5 (1 étant le minimum et 5 le maximum), notez la confiance que vous accordez à votre pharmacien ?

- ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Si vous n'avez pas noté « 5 », précisez pourquoi :

.....  
.....

16) Sur une échelle de 1 à 5, pensez-vous être suffisamment informé(e) sur le médicament générique ?

- ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

17) Quelles sont vos sources d'informations sur le médicament générique ?

- ☐ Votre médecin ☐ Votre pharmacien ☐ Télévision ☐ Internet  
☐ Brochures explicatives des établissements de santé ☐ Presse  
☐ Autres, précisez : .....

18) Sur quels points aimeriez-vous être mieux informé(e) ?

.....  
.....

Avez-vous des remarques ?

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



## ANNEXE N°4

### Questionnaire destiné aux patients du Tarn

#### Etude de la perception du médicament générique auprès des patients de Midi-Pyrénées (Tarn)

Ce questionnaire, anonyme, est établi dans le cadre de ma thèse en pharmacie. Il a pour but d'évaluer votre ressenti sur le médicament générique. Je vous remercie très sincèrement pour votre participation à cette étude et pour le temps que vous m'accorderez. Anthony Manzo.

- 1) Vous êtes ? ☐ Un homme ☐ Une femme
- 2) Quel est votre âge ? ☐ Moins de 35 ans ☐ Entre 35 et 50 ans  
☐ Entre 50 et 65 ans ☐ Plus de 65 ans
- 3) Quelle est votre profession ? ☐ Agriculteur exploitant ☐ Employé  
☐ Ouvrier ☐ Retraité  
☐ Cadre et profession intellectuelle supérieure  
☐ Artisan, commerçant, chef d'entreprise  
☐ Profession intermédiaire (enseignement, santé, fonction publique, technicien, agent de maîtrise)  
☐ Sans activité professionnelle
- 4) Quel est votre département ? ☐ 31 ☐ 81 ☐ Autre : ...  
☐ en zone urbaine ou ☐ en zone rurale
- 5) Etes-vous traité(e) pour une affection de longue durée ? ☐ Oui ☐ Non
- ➔ **Si oui**, précisez les médicaments qui vous sont prescrits :  
.....
- 6) En général, acceptez-vous les médicaments génériques proposés par votre Pharmacien ?  
☐ Toujours ☐ Régulièrement ☐ Je ne me prononce pas  
☐ Rarement ☐ Jamais
- 7) Quel est votre niveau de confiance concernant le médicament générique ?  
☐ Je fais totalement confiance aux génériques. ☐ Je fais plutôt confiance aux génériques.  
☐ Je fais peu confiance aux génériques. ☐ Je n'ai aucune confiance.  
☐ Je ne me prononce pas.
- 8) Selon-vous, qu'est-ce qu'un médicament générique ?  
☐ Un médicament avec une substance active différente de celle du médicament de référence.  
☐ Un médicament toujours strictement identique au médicament de référence.  
☐ Un médicament avec la même quantité en substance active que le médicament de référence.  
☐ Je ne me prononce pas.
- 9) D'un point de vue global, comment jugez-vous l'efficacité des médicaments génériques par rapport aux médicaments de marques ?  
☐ Ils sont plus efficaces. ☐ Ils sont tout aussi efficaces.  
☐ Ils sont moins efficaces. ☐ Je ne me prononce pas.
- 10) À propos des effets indésirables des médicaments génériques, que diriez-vous ?  
☐ Ils entraînent plus d'effets indésirables. ☐ Il y a autant d'effets indésirables.  
☐ Il y a moins d'effets indésirables. ☐ Je ne me prononce pas.

Veuillez  
tourner SVP  
➔

11) Vous est-il déjà arrivé de faire des erreurs dans la prise d'un médicament générique ?  
(Emballage, nom, forme, couleur ... )

☐ Oui ☐ Non

➔ **Si oui**, précisez le type d'erreur et pour quel médicament :

.....  
.....

12) Selon-vous, en moyenne, combien coûte un médicament générique ?

☐ 30% moins cher que le médicament de marque ☐ 20% moins cher  
☐ 10% moins cher ☐ Je ne me prononce pas ☐ Autre : .....

13) Depuis Juillet 2015, la mention « non substituable » ne permet plus de profiter du tiers -payant, avez-vous changé vos habitudes ?

☐ Oui, j'accepte le générique pour ne rien avoir à payer.  
☐ Non, j'avance les frais pour obtenir le médicament de marque.  
☐ Cela ne me concerne pas, je prends toujours le générique.  
☐ Je ne me prononce pas.

14) Diriez-vous que le changement survenu en Juillet 2015 concernant la mention «non substituable» est altéré la confiance que vous avez en votre pharmacien ?

☐ Oui ☐ Non ☐ Je ne me prononce pas

15) Sur une échelle de 1 à 5 (1 étant le minimum et 5 le maximum), notez la confiance que vous accordez à votre pharmacien ?

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Si vous n'avez pas noté « 5 », pouvez-vous préciser pourquoi :

.....  
.....

16) Sur une échelle de 1 à 5, pensez-vous être suffisamment informé(e) sur le médicament générique ?

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

17) Quelles sont vos sources d'informations sur le médicament générique ?

☐ Votre médecin ☐ Votre pharmacien ☐ Télévision ☐ Internet  
☐ Brochures explicatives des établissements de santé ☐ Presse  
☐ Autres, précisez : .....

18) Sur quels points aimeriez-vous être mieux informé(e) ?

.....  
.....

Avez-vous des remarques ?

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



## ANNEXE N°5

### Avis du Comité d’Ethique sur les Recherches Non-Interventionnelles

Université Fédérale



Toulouse Midi-Pyrénées

Toulouse, le mardi 24 janvier 2017

**Dr Emilie JOUANJUS**  
UMR 127, UT3

#### **CERNI : Comité d’Ethique sur les Recherches Non-Interventionnelles**

**Le bureau** (Courriel : bureau-cerni@univ-toulouse.fr)

**Objet :** Avis sur le projet «Quel est l’impact du médicament générique dans la relation qu’entretiennent les pharmaciens d’officine et leurs patients ? » présenté par Madame Emilie Jouanjus, MCF Pharmacologie, UT3.

Madame,

Compte tenu des éléments fournis dans votre demande, le Comité d’Ethique pour les Recherches Non-Interventionnelles émet un AVIS FAVORABLE à votre projet, assorti de la recommandation suivante :

- Il conviendrait d’ajouter en préambule du matériel une phrase précisant que le participant est libre de participer ou non,
- Une fois le questionnaire rempli par le participant, celui-ci le met dans une enveloppe qu’il ferme et signe.

Nous rappelons, par ailleurs, qu’il relève de la responsabilité des chercheurs de se conformer à leurs obligations légales notamment en ce qui concerne les aspects « informatique et liberté », ou encore l’homologation du lieu de recherche.

**Numéro de l’avis : CERNI-Université fédérale de Toulouse-2016-022**

A Toulouse,

Le bureau du CERNI : Pr Maria Teresa Munoz Sastre    Dr Pascal Ducournau    Pr Jacques Py

**CERNI - Université Fédérale Toulouse Midi-Pyrénées**

41, Allées Jules Guesde - CS 61321 - 31013 Toulouse CEDEX 6 - Tél. : 05 61 14 80 10 - Télécopie : 05 61 14 80 20

Courriel : [contact@univ-toulouse.fr](mailto:contact@univ-toulouse.fr)

[www.univ-toulouse.fr](http://www.univ-toulouse.fr)



**ANNEXE N°6**  
Résultats des questionnaires pharmaciens

|                                                      | Haute-Garonne |      | Tarn |      | P-Value       |
|------------------------------------------------------|---------------|------|------|------|---------------|
|                                                      | N             | %    | N    | %    |               |
| <b>CARACTÉRISTIQUES</b>                              |               |      |      |      |               |
| <b>Effectif</b>                                      | 45            | 67,2 | 22   | 32,8 |               |
| <b>Genre</b>                                         |               |      |      |      | p = 0,4978    |
| Homme                                                | 16            | 35,6 | 6    | 27,3 |               |
| Femme                                                | 29            | 64,4 | 16   | 72,7 |               |
| <b>Ancienneté</b>                                    |               |      |      |      |               |
| < 10 ans                                             | 10            | 22,2 | 4    | 18,2 | p = 1         |
| 10 à 20 ans                                          | 11            | 24,4 | 4    | 18,2 | p = 0,7570    |
| 20 à 30 ans                                          | 10            | 22,2 | 8    | 36,4 | p = 0,2201    |
| > 30 ans                                             | 14            | 31,1 | 6    | 27,3 | p = 0,7471    |
| <b>Localité</b>                                      |               |      |      |      | p = 0,02541   |
| Zone urbaine                                         | 33            | 73,3 | 10   | 45,5 |               |
| Zone rurale                                          | 12            | 26,7 | 12   | 54,5 |               |
| <b>Types de patient</b>                              |               |      |      |      |               |
| Fidèles                                              | 24            | 53,3 | 14   | 63,6 | p = 0,4241    |
| De passages                                          | 6             | 13,3 | 0    | 0,0  | p = 0,1668    |
| Mixtes                                               | 15            | 33,3 | 8    | 36,4 | p = 0,8062    |
| <b>Nombre d'ordonnances / jour</b>                   |               |      |      |      |               |
| < 50 ordonnances                                     | 14            | 31,1 | 0    | 0    | p = 0.002799  |
| 50 à 100 ordonnances                                 | 15            | 33,3 | 10   | 45,5 | p = 0.3353    |
| 100 à 150 ordonnances                                | 14            | 31,1 | 10   | 45,5 | p = 0.2502    |
| > 150 ordonnances                                    | 2             | 4,4  | 2    | 9,1  | p = 0.5927    |
| <b>Niveau d'information destinée aux pharmaciens</b> |               |      |      |      | p = 0.9188    |
| 3 sur 5                                              | 15            | 33,3 | 8    | 36,4 |               |
| 4 sur 5                                              | 28            | 62,2 | 12   | 54,5 |               |
| 5 sur 5                                              | 2             | 4,4  | 2    | 9,1  |               |
| moyenne                                              | 3,71          |      | 3,73 |      |               |
| <b>Taux de substitution de l'officine</b>            |               |      |      |      | P = 0.1401    |
| 80 à 85%                                             | 25            | 55,6 | 8    | 36,4 |               |
| > 85%                                                | 20            | 44,4 | 14   | 63,6 |               |
| <b>Niveau de confiance accordée aux génériques</b>   |               |      |      |      |               |
| 3 sur 5                                              | 4             | 8,9  | 0    | 0    |               |
| 4 sur 5                                              | 37            | 82,2 | 10   | 45,5 |               |
| 5 sur 5                                              | 4             | 8,9  | 12   | 54,5 |               |
| moyenne                                              | 4,00          |      | 4,55 |      | p = 0.0001136 |
| <b>Distinction entre les laboratoires</b>            |               |      |      |      | p = 0.4978    |
| Oui                                                  | 16            | 35,6 | 6    | 27,3 |               |
| Non                                                  | 29            | 64,4 | 16   | 72,7 |               |

|                                                                                                                                                |    |      |    |      |                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------|----|------|----------------|
| <b>Ordonnance comportant la mention "NS"</b>                                                                                                   |    |      |    |      |                |
| "Je ne propose pas au patient le générique, je pratique le tiers-payant"                                                                       | 41 | 91,1 | 2  | 9,1  | p = 4.8454E-11 |
| "Je propose tout de même au patient le générique, en cas d'acceptation je pratique le tiers-payant, en cas de refus je fais régler le patient" | 2  | 4,4  | 18 | 81,8 | P = 8.0549E-11 |
| "Je ne propose pas le générique et je fais régler le patient"                                                                                  | 2  | 4,4  | 2  | 9,1  | p = 0,5927     |
| <b>La dispensation de médicaments à MTE est elle différente des autres médicaments ?</b>                                                       |    |      |    |      | p = 0.3165     |
| Oui                                                                                                                                            | 36 | 80,0 | 20 | 90,9 |                |
| Non                                                                                                                                            | 9  | 20,0 | 2  | 9,1  |                |
| <b>facteurs influençant la relation pharmacien- patient</b>                                                                                    |    |      |    |      |                |
| <b>Prescripteurs</b>                                                                                                                           |    |      |    |      |                |
| Positivement                                                                                                                                   | 33 | 73,3 | 16 | 72,7 | p = 0.9581     |
| Négativement                                                                                                                                   | 10 | 22,2 | 6  | 27,3 | p = 0.6489     |
| ND                                                                                                                                             | 2  | 4,4  | 0  | 0,0  |                |
| <b>Médias</b>                                                                                                                                  |    |      |    |      |                |
| Positivement                                                                                                                                   | 21 | 46,7 | 12 | 54,5 | p = 0.5447     |
| Négativement                                                                                                                                   | 22 | 48,9 | 10 | 45,5 | p = 0.7916     |
| ND                                                                                                                                             | 2  | 4,4  | 0  | 0,0  |                |
| <b>Décisions politiques</b>                                                                                                                    |    |      |    |      |                |
| Positivement                                                                                                                                   | 9  | 20,0 | 5  | 22,7 | p = 1          |
| Négativement                                                                                                                                   | 34 | 75,6 | 15 | 68,2 | p = 0.5225     |
| ND                                                                                                                                             | 2  | 4,4  | 2  | 9,1  |                |
| <b>Le générique a-t-il un impact dans la relation pharmacien/patient ?</b>                                                                     |    |      |    |      | P = 0.03884    |
| Oui                                                                                                                                            | 30 | 66,7 | 20 | 90,9 |                |
| Non                                                                                                                                            | 15 | 33,3 | 2  | 9,1  |                |
| <b>Vous sentez-vous libre d'exercer votre métier ?</b>                                                                                         |    |      |    |      | p = 0.2502     |
| Oui                                                                                                                                            | 31 | 68,9 | 12 | 54,5 |                |
| Non                                                                                                                                            | 14 | 31,1 | 10 | 45,5 |                |



# **ANNEXE N°7** **Résultats des questionnaires patients**

|                                                                                         | Haute-Garonne |      | Tarn |      | Totaux |      | Pvalue       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------|------|------|--------|------|--------------|
|                                                                                         | N             | %    | N    | %    | N      | %    |              |
| <b>CARACTÉRISTIQUES</b>                                                                 |               |      |      |      |        |      |              |
| Effectif                                                                                | 185           | 81,5 | 42   | 18,5 | 227    | 100  |              |
| <b>Genre</b>                                                                            |               |      |      |      |        |      | p = 0.8379   |
| homme                                                                                   | 63            | 34,1 | 15   | 35,7 | 78     | 34,4 |              |
| femme                                                                                   | 122           | 65,9 | 27   | 64,3 | 149    | 65,6 |              |
| <b>Age</b>                                                                              |               |      |      |      |        |      |              |
| < 35 ans                                                                                | 89            | 48,1 | 11   | 26,2 | 100    | 44,1 | p = 0.009796 |
| 35 à 50 ans                                                                             | 38            | 20,5 | 8    | 19,0 | 46     | 20,3 | p = 0.8280   |
| 50 à 65 ans                                                                             | 40            | 21,6 | 12   | 28,6 | 52     | 22,9 | P = 0.3333   |
| > 65 ans                                                                                | 18            | 9,7  | 11   | 26,2 | 29     | 12,8 | p = 0.003915 |
| <b>Profession</b>                                                                       |               |      |      |      |        |      |              |
| Artisan, commerçant, chef d'entreprise                                                  | 10            | 5,4  | 4    | 9,5  | 14     | 6,2  | p = 0.2987   |
| Cadres et professions intellectuelles supérieures                                       | 37            | 20,0 | 8    | 19,0 | 45     | 19,8 | p = 0.8888   |
| Employé                                                                                 | 54            | 29,2 | 7    | 16,7 | 61     | 26,9 | p = 0.09839  |
| Profession intermédiaire                                                                | 32            | 17,3 | 10   | 23,8 | 42     | 18,5 | P = 0.3265   |
| Retraité                                                                                | 18            | 9,7  | 9    | 21,4 | 27     | 11,9 | P = 0.05985  |
| Sans activité professionnelle                                                           | 34            | 18,4 | 4    | 9,5  | 38     | 16,7 | P = 0.1653   |
| <b>Localité</b>                                                                         |               |      |      |      |        |      | P = 0.003876 |
| zone rurale                                                                             | 43            | 23,2 | 19   | 45,2 | 62     | 27,3 |              |
| zone urbaine                                                                            | 142           | 76,8 | 23   | 54,8 | 165    | 72,7 |              |
| <b>ALD ?</b>                                                                            |               |      |      |      |        |      | P = 0.6395   |
| non                                                                                     | 147           | 79,5 | 32   | 76,2 | 179    | 78,9 |              |
| oui                                                                                     | 38            | 20,5 | 10   | 23,8 | 48     | 21,1 |              |
| <b>Acceptez-vous le médicament générique ?</b>                                          |               |      |      |      |        |      |              |
| Jamais                                                                                  | 8             | 4,3  | 2    | 4,8  | 10     | 4,4  | P = 1        |
| Rarement                                                                                | 11            | 5,9  | 3    | 7,1  | 14     | 6,2  | P = 0.7270   |
| Régulièrement                                                                           | 57            | 30,8 | 17   | 40,5 | 74     | 32,6 | P = 0.2276   |
| Toujours                                                                                | 106           | 57,3 | 20   | 47,6 | 126    | 55,5 | P = 0.2545   |
| Nd                                                                                      | 3             | 1,6  | 0    | 0,0  | 3      | 1,3  |              |
| <b>Confiance accordée aux génériques</b>                                                |               |      |      |      |        |      |              |
| Aucune confiance                                                                        | 11            | 5,9  | 2    | 4,8  | 13     | 5,7  | P = 1        |
| Peu confiant                                                                            | 21            | 11,4 | 6    | 14,3 | 27     | 11,9 | P = 0.6002   |
| Plutôt confiant                                                                         | 76            | 41,1 | 20   | 47,6 | 96     | 42,3 | P = 0.4388   |
| Confiance totale                                                                        | 73            | 39,5 | 14   | 33,3 | 87     | 38,3 | P = 0.4610   |
| Nd                                                                                      | 4             | 2,2  | 0    | 0,0  | 4      | 1,8  |              |
| <b>Définition du médicament générique</b>                                               |               |      |      |      |        |      |              |
| Un médicament avec une substance active différente de celle du médicament de référence. | 13            | 7,0  | 3    | 7,1  | 16     | 7,0  | P = 1        |
| Un médicament toujours strictement identique au médicament de référence.                | 18            | 9,7  | 5    | 11,9 | 23     | 10,1 | P = 0.7765   |
| Un médicament avec la même substance active que le médicament de référence.             | 145           | 78,4 | 30   | 71,4 | 175    | 77,1 | P = 0.3333   |
| Nd                                                                                      | 9             | 4,9  | 4    | 9,5  | 13     | 5,7  |              |

|                                       |      |      |      |      |     |      |             |
|---------------------------------------|------|------|------|------|-----|------|-------------|
| Efficacité des génériques             |      |      |      |      |     |      |             |
| Ils sont moins efficaces.             | 25   | 13,5 | 4    | 9,5  | 29  | 12,8 | P = 0.4844  |
| Ils sont tout aussi efficaces.        | 146  | 78,9 | 30   | 71,4 | 176 | 77,5 | P = 0.2937  |
| Ils sont plus efficaces.              | 2    | 1,1  | 0    | 0,0  | 2   | 0,9  | P = 1       |
| Nd                                    | 12   | 6,5  | 8    | 19,0 | 20  | 8,8  |             |
| Effets indésirables des génériques    |      |      |      |      |     |      |             |
| Moins d'effets indésirables.          | 2    | 1,1  | 0    | 0,0  | 2   | 0,9  | P = 1       |
| Autant d'effets indésirables.         | 116  | 62,7 | 27   | 64,3 | 143 | 63,0 | P = 0.8479  |
| Plus d'effets indésirables.           | 27   | 14,6 | 6    | 14,3 | 33  | 14,5 | P = 0.9591  |
| Nd                                    | 40   | 21,6 | 9    | 21,4 | 49  | 21,6 |             |
| Erreurs de prise du générique         |      |      |      |      |     |      |             |
| Non                                   | 176  | 95,1 | 37   | 88,1 | 213 | 93,8 | P = 0.1449  |
| Oui                                   | 9    | 4,9  | 5    | 11,9 | 14  | 6,2  |             |
| Prix du générique                     |      |      |      |      |     |      |             |
| 10% moins cher                        | 19   | 10,3 | 2    | 4,8  | 21  | 9,3  | P = 0.3810  |
| 20% moins cher                        | 56   | 30,3 | 12   | 28,6 | 68  | 30,0 | P = 0.8282  |
| 30% moins cher                        | 72   | 38,9 | 14   | 33,3 | 86  | 37,9 | P = 0.5005  |
| Nd                                    | 38   | 20,5 | 14   | 33,3 | 52  | 22,9 |             |
| Confiance accordée au pharmacien      |      |      |      |      |     |      |             |
| 1 sur 5                               | 3    | 1,6  | 0    | 0,0  | 3   | 1,3  |             |
| 2 sur 5                               | 3    | 1,6  | 0    | 0,0  | 3   | 1,3  |             |
| 3 sur 5                               | 32   | 17,3 | 4    | 9,5  | 36  | 15,9 |             |
| 4 sur 5                               | 51   | 27,6 | 14   | 33,3 | 65  | 28,6 |             |
| 5 sur 5                               | 96   | 51,9 | 24   | 57,1 | 120 | 52,9 |             |
| moyenne                               | 4,26 |      | 4,48 |      |     |      | p = 0.09096 |
| Niveau d'information sur le générique |      |      |      |      |     |      |             |
| 1 sur 5                               | 26   | 14,1 | 3    | 7,1  | 29  | 12,8 | P = 0.1343  |
| 2 sur 5                               | 24   | 13,0 | 5    | 11,9 | 29  | 12,8 |             |
| 3 sur 5                               | 49   | 26,5 | 11   | 26,2 | 60  | 26,4 |             |
| 4 sur 5                               | 50   | 27,0 | 11   | 26,2 | 61  | 26,9 |             |
| 5 sur 5                               | 36   | 19,5 | 12   | 28,6 | 48  | 21,1 |             |
| moyenne                               | 3,25 |      | 3,57 |      |     |      |             |



## BIBLIOGRAPHIE

<sup>1</sup> Code de la santé publique.

Article L. 5111-2 relatif à la définition de la notion « spécialité pharmaceutique ».

Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>2</sup> Code de la santé publique.

Article L. 5121-1 relatif à la définition de la notion « spécialité générique ».

Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>3</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Publications – Listes et répertoires – Médicaments - Liste des excipients à effet notoire.

Disponible sur <https://www.ansm.santé.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>4</sup> Code de la sécurité sociale

Article L162-17-1 relatif à la dénomination des médicaments génériques.

Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr> (consulté le 25/06/2018)

<sup>5</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Publications – Listes et répertoires – Répertoire des médicaments génériques.

Disponible sur <https://www.ansm.santé.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>6</sup> Lexique de la pharmacologie médicale – édition de septembre 2017.

Disponible sur [http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/lexique\\_2017.pdf](http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/lexique_2017.pdf) (consulté le 25/06/2018).

<sup>7</sup> Collège national de pharmacologie médicale.

Pharmacocinétique et variabilité de réponse au médicament, 2017.

Disponible sur <https://pharmacomedicale.org> (consulté le 25/06/2018).

<sup>8</sup> HELLRIEGEL E, BJORNSSON T, HAUCK W

Interpatient variability in bioavailability is related to the extent of absorption: implications for bioavailability and bioequivalence studies, 1996.

Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8988062> (consulté le 25/06/2018).

<sup>9</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Dossiers – Médicaments génériques – L'évaluation des médicaments génériques, 2016.

Disponible sur <https://www.ansm.santé.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>10</sup> Agence fédérale des médicaments et des produits de santé.

Génériques-Sécurité, efficacité et bioéquivalence.

Disponible sur <https://www.afmps.be> (consulté le 25/06/2018).

<sup>11</sup> BONNABRY P

*Interactions médicamenteuses : à quoi faut-il prendre garde ?* Berne, janvier 2006.

Disponible sur [https://pharmacie.hug-ge.ch/ens/conferences/pb\\_ia\\_pat\\_transplantées\\_06.pdf](https://pharmacie.hug-ge.ch/ens/conferences/pb_ia_pat_transplantées_06.pdf) (consulté le 25/06/2018).

<sup>12</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Déclarer un effet indésirable – Pharmacovigilance – Organisation de la pharmacovigilance européenne.

Disponible sur <https://www.ansm.santé.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>13</sup> Organisation mondiale du commerce.

L'accord sur les ADPIC – article 27.

Disponible sur <https://www.wto.org> (consulté 25/06/2018).

<sup>14</sup> Organisation mondiale du commerce.

L'accord sur les ADPIC – article 33.

Disponible sur <https://www.wto.org> (consulté 25/06/2018).

<sup>15</sup> Institut national de la propriété intellectuelle.

L'INPI fait le point sur le certificat complémentaire de protection, juin 2017.

Disponible sur <https://www.inpi.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>16</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Dossiers – Médicaments génériques – Qu'est-ce qu'un médicament générique ?

Disponible sur <https://www.ansm.santé.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>17</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

S'informer – Points d'informations – 2012 – L'ANSM explique pourquoi les médicaments génériques sont des médicaments à part entière – Les médicaments génériques : des médicaments à part entière, 2012.

Disponible sur <https://www.ansm.santé.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>18</sup> Code de la sécurité sociale

Article L.162-16 relatif au prix des médicaments génériques.

Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>19</sup> Ministère des solidarités et de la santé.

La fixation des prix et du taux de remboursement, mise à jour du 10/11/2016.

Disponible sur <http://solidarités-santé.gouv.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>20</sup> LEEM, les entreprises du médicament.

L'économie du médicament – Prix.

Disponible sur <http://www.leem.org> (consulté le 25/06/2018).

<sup>21</sup> Mines – ParisTech

Description de controverses - *Biopsie du médicament générique*, 2015.

Disponible sur [http://controverses.mines-paristech.fr/public/promo13/promo13\\_G21/www.controverses-minesparistech-7.fr/\\_groupe21/index.html](http://controverses.mines-paristech.fr/public/promo13/promo13_G21/www.controverses-minesparistech-7.fr/_groupe21/index.html) (consulté le 25/06/2018).

<sup>22</sup> Haute autorité de santé.

Commission de la transparence.

Disponible sur <https://www.has-sante.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>23</sup> GEMME, Générique, même médicament.

Le marché français du médicament générique, 2016.

Disponible sur <http://www.medicamentsgeneriques.info> (consulté le 25/06/2018).

<sup>24</sup> LEEM, les entreprises du médicament.

L'économie du médicament – Chiffre d'affaires, 2017.

Disponible sur <http://www.leem.org> (consulté le 25/06/2018).

<sup>25</sup> Ministère des solidarités et de la santé.

Enjeux autour du médicament générique, mise à jour du 10/11/2017.

Disponible sur <http://solidarites-sante.gouv.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>26</sup> Irdes (institut de recherche et documentation en économie de la santé).

Historique de la politique du médicament en France, mise à jour de mars 2017.

Disponible sur <http://www.irdes.fr/documentation/syntheses/historique-de-la-politique-du-medicament-en-france.pdf> (consulté le 25/06/2018).

<sup>27</sup> La fédération nationale de la mutualité française.

Bilan de 25 ans de politique du médicament générique Propositions pour une politique plus ambitieuse - octobre 2008.

Disponible sur <https://www.mutualite.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>28</sup> Code de la santé publique.

Article L.512-3 relatif au droit de substitution.

Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>29</sup> Ministère des solidarités et de la santé.

Prescription en dénomination commune internationale, 2016.

Disponible sur <http://solidarites-sante.gouv.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>30</sup> Code de la sécurité sociale.

Article L.162-16-7 relatif au dispositif « tiers-payant ».

Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>31</sup> FRANC C, GRANIER L, TRINQUARD S

« *Tarif forfaitaire de responsabilité : quels impacts sur le pharmacien ?* » 2013.

Disponible sur <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00800457/document> (consulté le 25/06/2018).

<sup>32</sup> Arrêté du 28 novembre 2014 relatif à la ROSP.

JORF n°0278 du 2 décembre 2014 page 20062, texte n° 37

Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>33</sup> Le quotidien du pharmacien n°3437 du Mardi 22 mai 2018.

« *ROSP 2017 : ce qu'elles rapportent vraiment* »

Disponible sur <https://www.lequotidiendupharmacien.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>34</sup> L'Assurance Maladie.

Avenant n°10 approuvé par l'arrêté du 14 décembre 2017 et publié au JO le 16/12/2017.

Disponible sur <https://www.ameli.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>35</sup> L'Assurance Maladie.

Avenant n°9 approuvé par l'arrêté du 24/06/2016 et publié au JO le 28/06/2016.

Disponible sur le site <https://www.ameli.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>36</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

S'informer – Information de sécurité – Lettres aux professionnels de santé – 2008 –

Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie.

Disponible sur <https://www.ansm.santé.fr> (consulté le 25/06/2018).

<sup>37</sup> Commission nationale de pharmacovigilance.

Enquête officielle relative aux médicaments génériques des antiépileptiques, janvier 2008.

Disponible sur

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/51b8cbe9f849863e72aa535591913dd1.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/51b8cbe9f849863e72aa535591913dd1.pdf) (consulté le 25/06/2018).

<sup>38</sup> FRANCE G, SIMONNET D

« Impact de la mondialisation sur la qualité des principes actifs et les conséquences potentielles sur la santé : difficultés rencontrées par les industriels du médicament et les fabricants de matières premières, les pistes de travail. » Extrait de la séance thématique du 20 avril 2011 de l'académie nationale de pharmacie – Matières premières pharmaceutiques, Mondialisation et Santé publique.

Disponible sur <http://www.acadpharm.org> (consulté le 25/06/2018).

<sup>39</sup> Ministère des solidarités et de la santé.

Des médicaments contrôlés, 2016.

Disponible sur <http://solidarites-sante.gouv.fr> (consulté le 25/06/2018).

- <sup>40</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.  
Contrôles en laboratoire des matières premières de médicaments chimiques, 1999-2008.  
Disponible sur [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/7b8c2db586a58157111270be6566a634.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7b8c2db586a58157111270be6566a634.pdf) (consulté le 25/06/2018).
- <sup>41</sup> L'Assurance Maladie.  
Dossier presse – « *Médicaments génériques : parlons-en !* » 2016.  
Disponible sur [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Dossier\\_de\\_Presse\\_Medicaments\\_Generiques\\_-Cpam21-final.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Dossier_de_Presse_Medicaments_Generiques_-Cpam21-final.pdf) (consulté le 25/06/2018).
- <sup>42</sup> Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques.  
Comparateur de territoire – Département de la Haute-Garonne.  
Disponible sur <https://www.insee.fr> (consulté le 25/06/2018).
- <sup>43</sup> Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques.  
Comparateur de territoire – Département du Tarn.  
Disponible sur <https://www.insee.fr> (consulté le 25/06/2018).
- <sup>44</sup> Ordre national des pharmaciens.  
Cartes départementales – Officine.  
Disponible sur <http://www.ordre.pharmacien.fr> (consulté le 25/06/2018).
- <sup>45</sup> TERRIER C  
*Méthodologie d'élaboration d'un questionnaire*  
Disponible sur <http://www.cterrier.com/plateformedemo/fiches-pdf/3-sphinx/f-sphinx-m2.pdf>  
(consulté le 25/06/2018).
- <sup>46</sup> MARTINEZ C  
Perception des médicaments génériques par les patients de Midi-Pyrénées : les catégories socioprofessionnelles ont-elles une influence ? - 108 p  
Thèse d'exercice : Pharmacie, Toulouse III, 2014, n°2014 TOU3 2021
- <sup>47</sup> OSTAN I  
Perception du médicament générique dix ans après le droit de substitution : enquête auprès de pharmaciens d'officine et de patients en Haute-Garonne – 137 p  
Thèse d'exercice : Pharmacie, Toulouse III, 2009, n°2009 TOU3 2062
- <sup>48</sup> SOMMET A, GEORGEL B, POUTRAIN JC, OUSTRIC S, BOURREL R, MONTASTRUC JL, BIREBENT J  
Generic substitution in primary care in 2011: differences according to pharmacological classes? 2013.  
Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24211149> (consulté le 25/06/2018).
- <sup>49</sup> ADE A, BOURDON O, BUSSIERES JF  
A survey of pharmacists' knowledge and views of biosimilars in Quebec and France. 2017.  
Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28237527> (consulté le 25/06/2018).

- <sup>50</sup> O'CALLAGHAN J, BERMINGHAM M, LEONARD M, HALLINAN F, MORRIS JM, MOORE U, GRIFFIN BT  
Assessing awareness and attitudes of healthcare professionals on the use of biosimilar medicines: A survey of physicians and pharmacists in Ireland. 2016.  
Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28666961> (consulté le 25/06/2018).
- <sup>51</sup> RINER B, BUSSY A, HELENE-PELAGE J, MOUEZA N, LAMY S, CARRERE P  
No generics, Doctor ! The perspective of general practitioners in two French regions. 2017.  
Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29121918> (consulté le 25/06/2018).
- <sup>52</sup> Code de la santé publique.  
Article L.5125-23 relatif à la mention « non-substituable ».  
Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr> (consulté le 25/06/2018).
- <sup>53</sup> Code de la santé publique  
Article R.4127-8 relatif à la liberté de prescription du médecin.  
Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr> (consulté le 25/06/2018).
- <sup>54</sup> Le quotidien du pharmacien du 23/07/2015.  
« Substituer de force le « non substituable » ? L'UNPF dit non »  
Disponible sur <https://www.lequotidiendupharmacien.fr> (consulté le 25/06/2018).
- <sup>55</sup> GRAY AL, SANTA-ANA-TELLEZ Y, J WIRTZ V  
Impact of the introduction of mandatory generic substitution in South Africa: private sector sales of generic and originator medicines for chronic diseases. 2016.  
Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27671539> (consulté le 25/06/2018).
- <sup>56</sup> AUTA A, BALA ET, SHALKUR D  
Generic medicine substitution: a cross-sectional survey of the perception of pharmacists in North-Central, Nigeria. 2014.  
Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24217185> (consulté le 25/06/2018).
- <sup>57</sup> HAKONSEN H, TOVERUD L  
Special challenges for drug adherence following generic substitution in Pakistani immigrants living in Norway. 2011.  
Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21161197> (consulté le 25/06/2018).
- <sup>58</sup> DUNNE S, SHANNON B, DUNNE C, CULLEN W  
Patient perceptions of generic medicines: a mixed-methods study. 2014.  
Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24385381> (consulté le 25/06/2018).
- <sup>59</sup> ALKHUZAEE FS, ALMALKI HM, ATTAR AY, ALTHUBIANI SI, ALMUALLIM WA, CHEEMA E, HADI MA  
Evaluating community pharmacists' perspectives and practices concerning generic medicines substitution in Saudi Arabia: A cross-sectional study. 2016.  
Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28228231> (consulté le 25/06/2018).

<sup>60</sup> OLSSON E, WALLACH-KILDEMOES H, AHMED B, INGMAN P, KAAE S,  
KALVEMARK SPORRONG S

The influence of generic substitution on the content of patient-pharmacist communication in Swedish community pharmacies. 2016.

Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27531756> (consulté le 25/06/2018).

# **IMPACT OF DISPENSING PRACTICES ON PATIENTS' PERCEPTION OF THE GENERIC DRUG AND ON THE PHARMACIST-PATIENT RELATIONSHIP**

THESE 2018/TOU3/2048

MANZO Anthony - 2018

---

## **ABSTRACT**

For nearly 20 years, various measures have been taken by the French public authorities to promote generic drugs. These measures, which include the entry into force of the substitution right, the introduction of the "tiers payant" system or the introduction of the flat-rate liability tariff, had an exclusively economic objective : to contribute at the control of health expenditure. Beyond the economic impact, these measures, which rely primarily on the participation of pharmacists, have significantly changed generic drug dispensing practices. In addition, they strongly encourage patients to accept substitution. In such a context, it seems legitimate to question the impact that these different measures can have on the relationship between the pharmacists and their patients, as well as on everyone's perception of generic drugs. These questions are at the core of this thesis work. In order to answer these questions, we have set up a survey among pharmacists and patients from two departments (Haute-Garonne and Tarn) in which generic drug dispensing practices are different.

---

**KEYWORDS :** Generic drugs – Substitution – Perception

---

**IMPACT DES PRATIQUES DE DISPENSATION OFFICINALE SUR LA  
PERCEPTION DU MEDICAMENT GÉNÉRIQUE PAR LES PATIENTS ET SUR LA  
RELATION PHARMACIEN - PATIENT**

---

**RÉSUMÉ**

Depuis près de 20 ans, différentes mesures ont été prises par les pouvoirs publics afin d'assurer la promotion des médicaments génériques. Ces mesures, parmi lesquelles figurent l'entrée en vigueur du droit de substitution, la mise en place du dispositif « tiers payant contre générique » ou l'instauration du tarif forfaitaire de responsabilité, avaient un objectif exclusivement économique : celui de contribuer à la maîtrise des dépenses de santé. Au-delà des répercussions économiques, ces mesures, qui reposent essentiellement sur la participation des pharmaciens d'officine, ont sensiblement modifié les pratiques de dispensation des médicaments génériques. De plus, elles incitent fortement les patients à accepter la substitution. Dans un tel contexte, il paraît légitime de s'interroger sur l'impact que ces différentes mesures peuvent avoir sur la relation que les pharmaciens entretiennent avec leurs patients et sur la perception de chacun à l'égard des médicaments génériques. Ces questions constituent l'objectif de ce travail de thèse. Afin d'y répondre, nous avons mis en place une enquête officinale auprès de pharmaciens et de patients provenant de deux départements (Haute-Garonne et Tarn) dans lesquels les pratiques de dispensation du médicament générique sont différentes.

---

Titre et résumé en anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

---

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

---

MOTS-CLES : Génériques – Substitution – Perception – Tiers payant contre générique

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse 3  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35, Chemin des Maraîchers  
31062 Toulouse Cedex 9

---

Directeur de thèse : Madame le Docteur Emilie JOUANJUS

---