



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Faculté de santé

DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2024

THESE 2025/TOU3/2013

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Tariq MUJEEB

MEDICAMENTS GENERIQUES : LES DEFIS DE LA SUBSTITUTION
PHARMACEUTIQUE.

Date de soutenance

24/02/2025

Directeur de thèse : Pr Etienne CHATELUT

JURY

Président : Pr Peggy GANDIA

1er assesseur : Pr Florent PUISSET

2ème assesseur : Dr Raphaëlle LAURENS

3ème assesseur : Pr Etienne CHATELUT

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté
de santé au 22/01/2025

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie – Virologie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
Mme BOUTET E.	Toxicologie – Sémiologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme ROUCH L(*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

M. ANTRAYGUES Kevin	Chimie Thérapeutique
Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BROUILLET F(*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme COMPAGNE Nina	Chimie Pharmaceutique
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
M. FARGE Thomas	Physiologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme GERAUD M.	Biochimie
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme PETIT A-E.	Pharmacie Clinique
Mme PEREZ P.	Hématologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISSETI H.	Biochimie
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. SAOUDI M.	Pharmacie Galénique

PERSONNEL ENSEIGNANT du département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé

REMERCIEMENTS

***Au Directeur de thèse,** le Professeur Étienne Chatelut, je tiens à vous adresser mes remerciements les plus sincères pour le soutien précieux que vous m'avez apporté tout au long de l'élaboration de ma thèse. Votre expertise, vos conseils éclairés, et votre disponibilité ont été des atouts essentiels dans la réalisation de ce travail.*

Grâce à votre accompagnement, j'ai pu mener à bien mes recherches et atteindre les objectifs fixés. Je vous exprime ma profonde gratitude et vous témoigne toute ma considération et mon respect.

***Au Président du jury et aux membres du jury,** Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Madame la Présidente du jury ainsi qu'à l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse.*

Merci pour le temps que vous avez consacré à la lecture et à l'évaluation de ce travail, ainsi que pour vos précieux retours qui me seront très utiles dans la poursuite de mon parcours académique et professionnel. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements et l'expression de ma considération respectueuse.

A mes parents et à ma sœur

Que serais-je sans votre soutien incommensurable tout au long de ce parcours ? Si j'ai réussi, c'est grâce à vous et pour vous. Merci d'avoir cru en moi !

***A Paul :** Tu es sans doute la personne la plus pédagogue et irremplaçable que j'ai jamais connue. Je peux dire sans hésitation que j'ai eu ce sentiment de « j'étais là avant », car il n'y a aucun doute : tu deviendras le plus grand scientifique de notre génération !*

***A Yann :** Merci pour tous ces moments de joie et d'apprentissage partagés avec toi ! Ces études n'auraient jamais été les mêmes sans ta présence.*

***A Marie :** Tu te sous-estimes en pensant que tu n'étais qu'une amie. En réalité, tu étais bien plus : une véritable assistante de vie !*

***A Momo :** Merci d'avoir éclairé mon chemin vers de nouveaux horizons !*

TABLE DES MATIERES

<i>Liste des abréviations</i>	6
<i>Liste des Figures</i>	7
<i>I. Les génériques</i>	10
A. Définition et caractéristiques.....	10
B. Cadre réglementaire : AMM (autorisation de mise sur le marché) et particularités du CTD (<i>Common Technical Document</i>)	11
C. Importance croissante et Réduction des coûts pour le système de santé et les patients	17
<i>II. Questions de la bioéquivalence</i>	18
A. Les études de bioéquivalence.....	18
B. Le Levothyrox® : un cas emblématique des enjeux de la bioéquivalence.....	20
C. La question de la bioéquivalence intergénérique.....	26
<i>III. Les défis de la substitution pharmaceutique</i>	29
A. Impact de la délivrance pour le Professionnel de Santé	29
B. Perception du générique par le patient	33
C. Tensions entre l'industrie pharmaceutique et la sécurité sociale : pénurie médicamenteuse	41
<i>Conclusion</i>	47
<i>Bibliographie</i> :	49

Liste des abréviations

- **AMM:** Autorisation de mise sur le marché
- **ANSM:** Agence nationale de sécurité du médicament
- **AUC:** Area under curve (aire sous la courbe)
- **CEPS:** Comité économique des produits de santé
- **CNAMTS ou CNAM:** Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
- **CSP:** Code de la santé publique
- **CTD:** Common technical document
- **DCI :** Dénomination commune internationale
- **EDQA :** European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare
- **EMA:** European medicines agency (agence européennes des médicaments)
- **FDA ou USFDA:** Food and drug administration (agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux).
- **OMC :** Organisation mondiale du commerce
- **OMS :** Organisation mondiale de la santé
- **RCP:** Résumé des caractéristiques du produit
- **UE:** Union européenne
- **UNCAM:** Union nationale des caisses d'assurance maladie

Liste des Figures

- **Figure 1 :** Les principales étapes du cycle de vie d'un médicament(1)
- **Figure 2 :** Les 5 modules du CTD
- **Figure 3 :** Les modules allégés du CTD
- **Figure 4 :** Schéma de l'intervalle de bioéquivalence (19)
- **Figure 5 :** schéma explicatif de l'AUC
- **Figure 6 :** Courbe de biodisponibilité princeps vs médicament générique [10]
- **Figure 7 :** Résumé du cycle de vie d'un médicament

Introduction

La santé publique repose en grande partie sur l'accès aux traitements médicamenteux à la fois efficaces, sûrs et efficient. Depuis leur arrivée sur le marché pharmaceutique, les médicaments génériques se sont imposés comme une solution clé pour répondre à ces exigences. En permettant non seulement d'assurer la continuité des soins, mais aussi de générer des économies vitales pour les systèmes de santé à travers le monde. En France, où la maîtrise des dépenses de santé est un enjeu crucial, le recours aux génériques a connu une croissance considérable ces dernières décennies, soutenu par des politiques publiques et un cadre réglementaire spécifique. La France, comme de nombreux autres pays, a adopté cette politique visant à promouvoir leur utilisation. En fait, la substitution générique est en vigueur en France depuis 1999, lorsque les pharmaciens ont été autorisés à substituer les médicaments princeps par leurs génériques, à condition qu'ils soient équivalents en termes d'efficacité, de sécurité et de qualité.

La loi de financement de la sécurité sociale de 2019 n'a pas introduit les génériques, mais elle a renforcé les mesures visant à encourager leur utilisation. En particulier, à partir du 1^{er} janvier 2020, cette loi a mis en place des incitations et des règles plus strictes pour favoriser la prescription et l'utilisation des génériques.

Cependant, malgré les avantages indéniables qu'ils offrent en termes de réduction des coûts, les génériques continuent de soulever plusieurs questions sur le plan scientifique, économique et sociétal. Parmi ces défis, la question de la bioéquivalence entre génériques, l'impact de la substitution pour les pharmaciens, et la perception des patients restent des enjeux majeurs qui nécessitent une analyse approfondie. De plus, la relation complexe entre l'industrie pharmaceutique et la sécurité sociale, exacerbée par des problématiques comme la pénurie de certains médicaments, illustre les tensions qui entourent l'utilisation des génériques dans le cadre du système de santé français.

Le cas du Levothyrox®, reformulé en 2017, illustre parfaitement les défis de la substitution pharmaceutique. Bien que la nouvelle formulation ait satisfait aux exigences de bioéquivalence moyenne (ABE) selon les lignes directrices européennes, des milliers de patients ont signalé des

effets indésirables, notamment des symptômes tels que des maux de tête, des troubles de l'humeur et des douleurs articulaires. Cet épisode met en lumière les limites de l'approche actuelle de la bioéquivalence et l'importance d'une évaluation clinique plus fine, notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

Cette thèse propose donc d'étudier les génériques sous différents angles. Dans un premier temps, nous reviendrons sur leur définition, leurs caractéristiques et les enjeux économiques associés à leur utilisation. Nous aborderons ensuite la question cruciale de la bioéquivalence, en examinant à la fois les études nécessaires à leur validation et les interrogations relatives à l'interchangeabilité entre différents génériques. Enfin, nous explorerons les principaux défis liés à la substitution pharmaceutique, en analysant les impacts pratiques sur les pharmaciens, les perceptions des patients et les relations avec les autres acteurs du secteur.

I. Les génériques

A. Définition et caractéristiques.

Selon la réglementation française, un médicament générique doit respecter des normes strictes en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité. L'article L5121-1 du Code de la Santé Publique définit un générique comme « une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité ». (2) Ainsi, le médicament générique est soumis à une procédure d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) abrégée/allégée par rapport à celle des médicaments innovants, car elle ne nécessite pas de répéter les essais cliniques et précliniques déjà réalisés pour le médicament de référence.

Les médicaments génériques se caractérisent donc principalement par :

- **Principe actif identique**
- **Même forme galénique**
- **Bioéquivalence**
- **Coût inférieur**

Exemples de groupes génériques en France : ceux correspondant au paracétamol, à l'oméprazole, à l'amoxicilline, ou à l'atorvastatine...

Les spécialités figurant dans le répertoire des génériques en France sont organisées par groupes homogènes. Chaque groupe comprend une spécialité de référence et leurs génériques, conformément aux règles établies par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Le pharmacien est autorisé à effectuer une substitution uniquement entre des spécialités inscrites dans un même groupe, ce qui garantit la cohérence des principes actifs, des dosages et des formes galéniques.

Ainsi, le droit de substitution peut s'exercer dans les cas suivants :

- Entre une **spécialité de référence** (princeps) et son générique.
- Entre une **spécialité de référence** et plusieurs génériques.
- Entre **deux spécialités génériques** d'un même groupe.

Le répertoire des génériques est utilisé en lien étroit avec la **Base de données publique des médicaments**, une plateforme officielle qui fournit des informations réglementaires et pratiques. Elle met à disposition des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) pour les professionnels de santé et des notices pour les patients, garantissant un accès à des informations actualisées et fiables sur les produits commercialisés.

Chiffres clés sur le marché français (décembre 2019) :

- **1 400 spécialités de référence** étaient inscrites au répertoire des génériques.
- **Plus de 8 000 spécialités génériques** étaient disponibles, réparties en groupes homogènes.
- **37 spécialités de médicaments à base de plantes** étaient enregistrées, regroupées dans **7 groupes génériques**.

Ces données illustrent l'importance du répertoire des génériques dans le système de santé français, facilitant l'accès à des traitements de qualité, tout en garantissant des économies significatives pour l'Assurance maladie et les patients.(3)

B. Cadre réglementaire : AMM (autorisation de mise sur le marché) et particularités du CTD (*Common Technical Document*)

En France, la mise sur le marché des médicaments ou de ses génériques est régie par un cadre réglementaire strict. Il est défini par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et le *Common Technical Document* (CTD). Cependant il est important de comprendre d'abord le cycle d'un médicament, commençant par la découverte du principe actif jusqu'à la mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique. Il peut être divisé en plusieurs étapes principales :

La recherche et le développement (R&D)

Les laboratoires pharmaceutiques effectuent des recherches pour découvrir de nouveaux médicaments ou améliorer les médicaments existants souvent pour répondre à une population à grand échelle. Cela peut impliquer plusieurs étapes clés tel que :

La découverte de potentiels médicaments

Cette phase commence souvent par la recherche fondamentale en laboratoire, où les chercheurs explorent de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles, telles que des protéines, des enzymes ou

des voies biologiques impliquées dans les maladies. Ils cherchent des composés chimiques qui peuvent interagir avec ces cibles pour générer des effets bénéfiques. On a parfois des découvertes accidentelles ou des médicaments qui sont étudiés pour une pathologie X mais qui finissent par voir le jour pour le traitement d'une pathologie Y complètement différente.(4)

Le développement préclinique

Dès qu'un composé prometteur est identifié, il passe par des études précliniques pour évaluer son efficacité, sa toxicité et sa sécurité. Ces études sont généralement menées sur des cultures cellulaires ou des modèles animaux pour déterminer si le composé a le potentiel de devenir un médicament sûr, efficace et non dangereux à usage humain.(5)

Les essais cliniques

Si les résultats précliniques sont prometteurs, le composé passe ensuite à la phase d'essais cliniques sur l'homme. Cette phase est divisée en plusieurs étapes (phase I, II, III), chacune visant à évaluer différents aspects du médicament, tels que sa sécurité, son dosage optimal et son efficacité, chez des volontaires. Ces essais sont généralement menés en collaboration avec des centres médicaux et des médecins spécialisés.(5)

Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Une fois que les essais cliniques sont terminés et que les résultats ont été évalués, les laboratoires pharmaceutiques soumettent une demande d'AMM auprès des autorités réglementaires. Pour qu'une spécialité pharmaceutique soit commercialisée, il est impératif d'obtenir une AMM. Celle-ci peut être délivrée soit par la Commission européenne, après avis de l'Agence européenne des médicaments (EMA), soit par l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en France. Dans certains cas, l'octroi de l'AMM peut être fait sous condition de réaliser des études post-autorisation pour surveiller l'efficacité ou la sécurité à long terme du médicament. L'AMM est accordée pour une durée initiale de cinq ans, mais elle peut ensuite être renouvelée sans limitation de durée, sauf si l'ANSM juge nécessaire un renouvellement tous les 5 ans. Cette AMM n'est pas définitive, il est possible que l'AMM soit suspendue, retirée ou modifiée par les autorités.(6)

Après la délivrance de l'AMM, l'ANSM peut exiger du titulaire de l'autorisation la réalisation d'études post-autorisation. Ces études peuvent porter sur la sécurité du médicament si des doutes subsistent quant à ses risques, ou sur son efficacité lorsque de nouvelles informations scientifiques émergent. De plus, l'ANSM peut imposer un suivi spécifique du risque avec la mise en place d'un registre de patients qui permet de surveiller les effets indésirables graves d'un médicament qui aurait été retiré du marché mais dont les risques persistent.(7,8)

Il existe quatre procédures principales pour l'obtention d'une AMM. Parmi elles, trois sont européennes :

- La procédure centralisée, qui permet d'obtenir une AMM valable dans tous les États membres de l'Union Européenne. Exemple : Humira® (adalimumab, AbbVie).
- La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP), qui accorde une AMM identique dans plusieurs états membres à partir d'une première AMM obtenue dans un état membre de référence. Exemple : Simvastatine Zentiva® (simvastatine, Zentiva).
- La procédure décentralisée (DCP), qui permet d'obtenir une AMM simultanée dans plusieurs états membres choisis par le demandeur. Exemple : Ésoméprazole Mylan® (ésoméprazole, Mylan).

Enfin, la procédure nationale permet d'obtenir une AMM valable dans un seul état membre. Exemple : *Doliprane*® (paracétamol, Sanofi).

Ces différentes procédures offrent ainsi une flexibilité aux laboratoires en fonction de la portée géographique souhaitée pour la commercialisation de leur produit.(9,10)
L'AMM est ainsi accordée si le médicament est jugé sûr et efficace. L'AMM est une étape cruciale pour tout médicament, y compris les génériques. Conformément à la législation française, les génériques doivent démontrer une bioéquivalence avec le médicament de référence pour obtenir cette autorisation. Cette exigence est définie par l'article L5121-1 du CSP qui stipule que les génériques doivent avoir la même composition qualitative et quantitative en principe actif que le médicament de référence, ainsi qu'une bioéquivalence prouvée par des études appropriées de biodisponibilité.

Optimisation du processus de fabrication

Pendant cette période, les laboratoires pharmaceutiques travaillent également sur l'optimisation du processus de fabrication du médicament à grande échelle, afin de garantir une production cohérente et de haute qualité une fois que le médicament est autorisé.(11)

Remboursement

Après l'obtention de l'AMM, le fabricant peut demander le remboursement du médicament par l'Assurance Maladie en France. Cette étape implique souvent des négociations sur le prix et la prise en charge par l'assurance maladie.(12)

Prescription et Distribution

Une fois que le médicament est autorisé et remboursé, les médecins peuvent le prescrire aux patients en fonction de leurs besoins médicaux. Les pharmacies délivrent ensuite le médicament aux patients.(13)



Figure 1 : Les principales étapes du cycle de vie d'un médicament(1)

Le CTD (Common Technical Document)

C'est un dossier technique harmonisé et standardisé qui doit également être soumis lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament générique en Europe. Ce document comprend des sections spécifiques qui détaillent les aspects pharmaceutiques, non cliniques et cliniques du médicament. Harmonisé à l'échelle européenne, le CTD vise à simplifier et faciliter l'évaluation réglementaire du médicament dans l'ensemble des états membres de l'Union européenne, garantissant ainsi une évaluation uniforme et cohérente. (14)

Ce dossier comprend 5 modules :

- Module 1 : Information administrative et destinée à la prescription
- Module 2 : résumé du CTD
- Module 3 : consacré à la qualité. Il contient toute la documentation chimique, pharmaceutique, biologique et biotechnologique
- Module 4 : pour la sécurité. On y trouve la documentation toxico-pharmacologique, issue des essais pré-cliniques (analytiques, toxicologiques, pharmacologiques)
- Module 5 : consacré à l'efficacité et contient la documentation clinique, issue des essais cliniques(14)

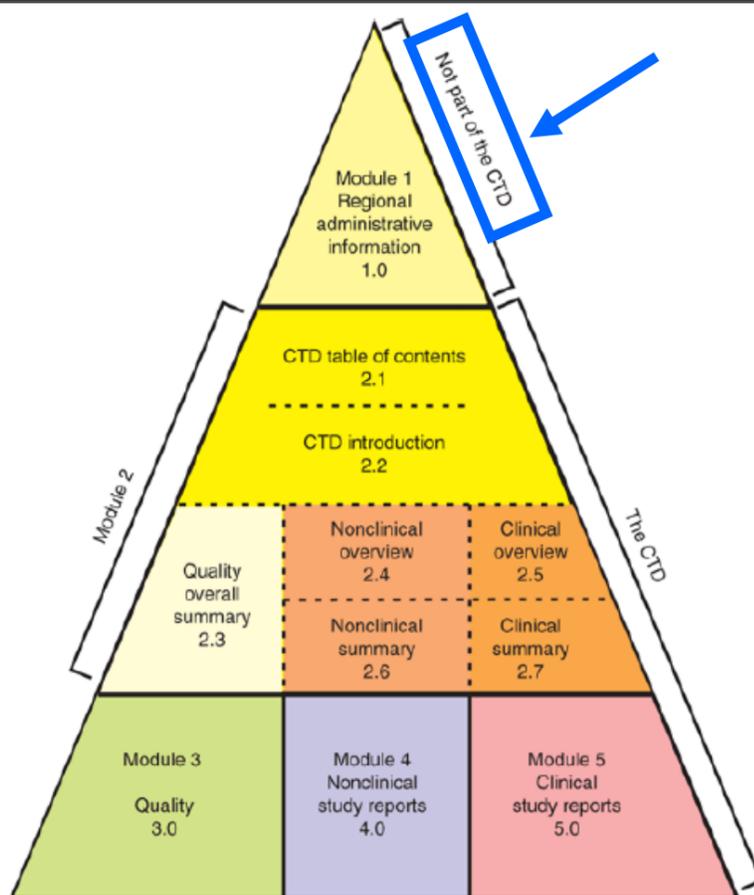


Figure 2 : Les 5 modules du CTD

Cours Pr. Florence Taboulet

Il existe certains cas où le laboratoire pharmaceutique peut fournir un dossier « allégé » du CTD par rapport au « dossier du princeps » :

- Génériques : modules 1, 2 et 3 (données pharmaceutiques, chimiques et biologiques), complétés par des données de bioéquivalence et de biodisponibilité
- Hybrides : modules 1, 2 et 3 (données pharmaceutiques, chimiques et biologiques), complétés par des données d'essais préclinique ou cliniques appropriés déterminés en fonction des différences avec le médicament de référence
- Biosimilaires : modules 1, 2 et 3 (données pharmaceutiques, chimiques et biologiques), complétés par des données de bioéquivalence et de biodisponibilité. En raison de la diversité des médicaments biologiques, l'autorité compétente définit la nécessité d'études identifiées prévues dans les modules 4 et 5 en prenant en compte la caractéristique spécifique de chaque médicament pris séparément. C'est-à-dire qu'au niveau de l'UE, pour chaque catégorie de médicament biosimilaire, on a une ligne directrice publiée et qui indique au laboratoire pharmaceutique quels sont les essais préclinique et cliniques à faire (ex. : érythropoïétine).(3)

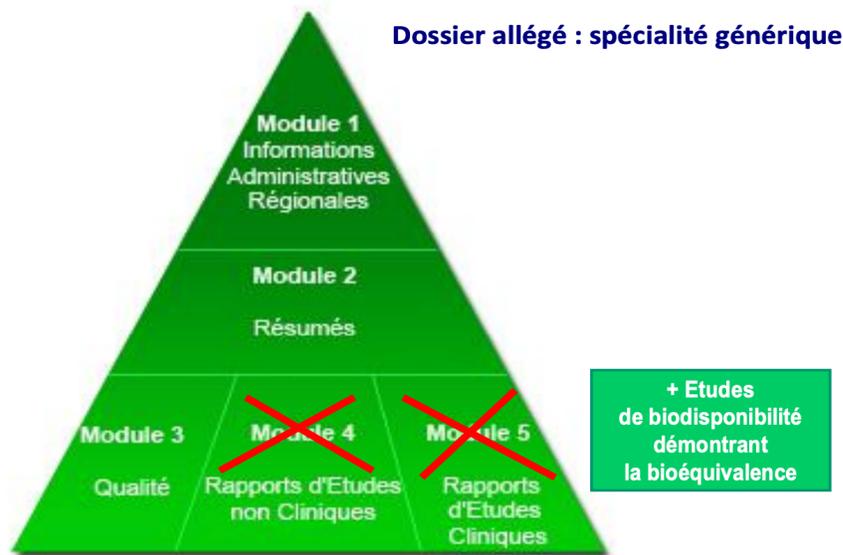


Figure 3 : Les modules allégés du CTD

Cours Pr. Florence Taboulet

C. Importance croissante et Réduction des coûts pour le système de santé et les patients

L'importance croissante des médicaments génériques dans le domaine pharmaceutique français s'explique par plusieurs facteurs, notamment leur capacité à réduire les coûts des traitements tout en maintenant la qualité des soins. Cependant cette dynamique a des répercussions significatives tant sur le système de santé que sur les patients.

Réduction des coûts

Les médicaments génériques jouent un rôle crucial dans la maîtrise des dépenses de santé. En France, leur introduction sur le marché permet de diminuer les coûts de traitement, car ils sont généralement vendus à des prix inférieurs à ceux des médicaments de référence (le cas des médicaments de l'HTA ou les génériques ont le même prix que le princeps). Selon l'Assurance Maladie, les économies réalisées grâce aux génériques ont atteint environ 2,6 milliards d'euros en 2020. Cette réduction des coûts est particulièrement bénéfique dans le cadre des budgets de santé publique, où chaque euro économisé sur les médicaments peut être réinvesti dans d'autres domaines des soins de santé, comme la prévention ou l'amélioration des infrastructures médicales.(15)

Évolution du marché

La part des médicaments génériques dans le marché pharmaceutique français a considérablement augmenté au cours des dernières années. Selon les données de l'ANSM, en 2022, près de 30 % des médicaments délivrés étaient des génériques. Cette tendance illustre non seulement l'acceptation croissante des génériques par les professionnels de santé, mais aussi par les patients, qui prennent de plus en plus conscience des avantages financiers associés à leur utilisation.(15)

II. Questions de la bioéquivalence

A. Les études de bioéquivalence

La bioéquivalence est un concept fondamental dans l'évaluation des médicaments génériques. Elle se réfère à la démonstration que deux médicaments, un générique et son princeps, libèrent et surtout ont la même biodisponibilité du principe actif dans l'organisme à des vitesses et à des quantités comparables sans compromettre la sécurité ou l'efficacité du traitement. Cela est essentiel pour garantir que les patients recevant un générique peuvent s'attendre à des effets thérapeutiques similaires à ceux du médicament de référence.

Pour évaluer la bioéquivalence entre un médicament générique et son princeps, les études doivent suivre des protocoles rigoureux basés sur des standards scientifiques et réglementaires stricts. Ces études visent à démontrer que le générique produit des concentrations plasmatiques du principe actif similaires à celles du médicament de référence, garantissant ainsi une efficacité et une sécurité comparables.(16)

Conception de l'étude clinique

Le protocole expérimental standard pour un essai de bioéquivalence repose généralement sur une étude croisée (cross-over) comportant deux périodes, séparées par une phase de "wash-out" correspondant à environ cinq demi-vies pour éliminer tout résidu médicamenteux. Le médicament est administré en dose unique et à jeun. Dans ce type d'étude, chaque participant agit comme son propre témoin, ce qui permet de minimiser la variabilité interindividuelle.

L'essai de bioéquivalence se déroule dans un groupe de sujets homogènes, afin de limiter toute source externe de variabilité autre que la formulation médicamenteuse. C'est pourquoi ces essais sont souvent réalisés chez des volontaires sains présentant des caractéristiques similaires (âge, sexe, corpulence, habitudes de vie comme le tabagisme et la consommation d'alcool). Une fois la bioéquivalence démontrée dans ce groupe homogène, les résultats peuvent être extrapolés à l'ensemble de la population cible.

Les conditions d'administration du médicament sont strictement standardisées. En règle générale, l'essai est conduit à jeun pour éviter que l'alimentation n'interfère avec la performance pharmacologique de la formulation testée. Cependant, dans certains cas spécifiques, l'étude peut inclure la prise de nourriture si cela est pertinent.

Concernant le suivi des concentrations plasmatiques, les prélèvements sanguins doivent être :

- Suffisamment nombreux pour évaluer précisément la vitesse d'absorption (C_{max} , T_{max}), avec au moins six prélèvements autour du T_{max} présumé.
- Répétés sur une durée suffisante pour mesurer la fraction absorbée (AUC), avec un suivi d'au moins 4 à 5 demi-vies. La partie extrapolée de l'AUC ne doit pas dépasser 20 %.

Les échantillons prélevés sont analysés à l'aide de méthodes analytiques validées, nécessitant une double validation : une avant le début de l'essai et une autre pendant l'étude. En général, la molécule mère est l'entité dosée, qu'elle soit directement responsable de l'activité thérapeutique ou non.(16) (17)

Population d'étude

Les études de bioéquivalence sont généralement menées chez des volontaires sains afin de minimiser les sources de variabilité liées à des conditions pathologiques. La sélection de volontaires sains permet d'obtenir des résultats plus homogènes, facilitant ainsi l'interprétation des données pharmacocinétiques. Le nombre de participants nécessaires pour atteindre une puissance statistique suffisante dépend de la variabilité attendue des paramètres pharmacocinétiques du médicament. Toutefois, les recommandations des agences de régulation, telles que l'EMA (Agence européenne des médicaments) ou la FDA (Food and Drug Administration), suggèrent d'inclure entre 24 et 36 sujets pour garantir une précision adéquate dans la démonstration de la bioéquivalence.(17)

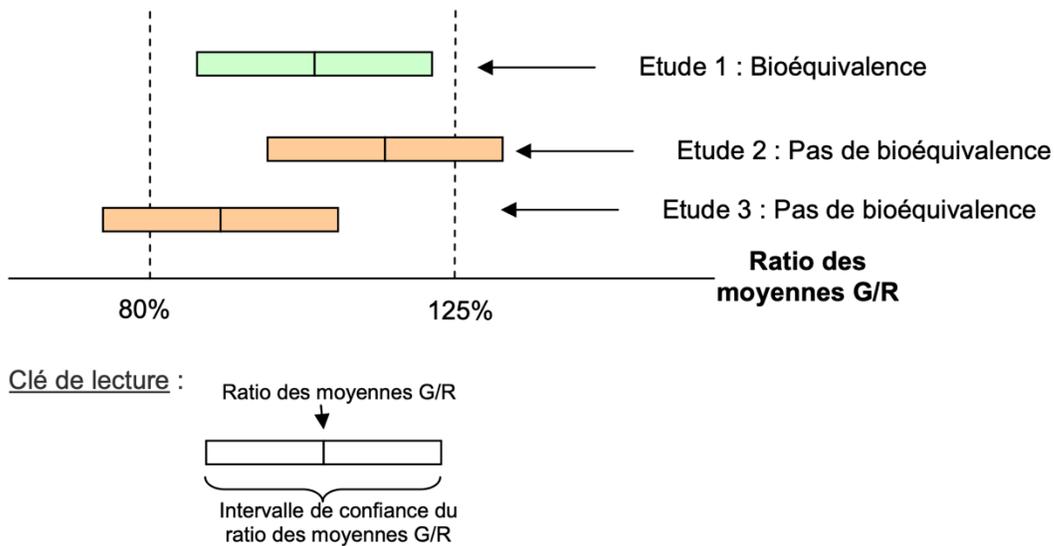
Mesures pharmacocinétiques

La démonstration de la bioéquivalence repose sur une analyse de la variance (ANOVA) appliquée aux paramètres pharmacocinétiques (AUC et C_{max}) des deux formulations comparées,

administrées à la même dose. Pour conclure à la bioéquivalence, les intervalles de confiance à 90 % des moyennes géométriques (sur une échelle logarithmique) de ces paramètres doivent être compris entre [80,00 %-125,00 %].

Dans le cas de médicaments à marge thérapeutique étroite, lorsque la différence entre les concentrations efficaces et toxiques est faible : cet intervalle d'acceptation est resserré à [90,00 %-111,11 %].(18)

Schéma illustratif de l'intervalle de bioéquivalence



Source : Génériques, Docteur Pascale Lainé-Cessac, CRPV Angers, 24 septembre 2010

Figure 4 : Schéma de l'intervalle de bioéquivalence (19)

B. Le Levothyrox® : un cas emblématique des enjeux de la bioéquivalence

Le cas du Levothyrox® a suscité un débat majeur sur la pertinence des études de bioéquivalence moyenne (ABE) pour garantir la substituabilité des formulations chez tous les patients. Des experts, tels que Concordet et Toutain, ont démontré que plus de 50 % des volontaires sains inclus dans l'étude de bioéquivalence étaient en dehors de l'intervalle de bioéquivalence strict (90%-

111%) recommandé pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.(20) Cela remet en question l'aptitude de l'ABE à évaluer correctement l'interchangeabilité de formulations sensibles. Ils recommandent une transition vers la bioéquivalence individuelle (IBE), une méthode qui tient compte des variations intra-individuelles et de l'interaction sujet-formulation. Par exemple, l'impact des excipients, comme le mannitol dans la nouvelle formule de Levothyrox®, a pu altérer l'absorption chez certains patients, contribuant aux effets indésirables signalés.

Survenu en 2017, cette nouvelle formulation du Levothyrox® a suscité un large débat sur la bioéquivalence, la sécurité des médicaments et la confiance des patients envers les génériques et les produits pharmaceutiques reformulés. Ce cas illustre les limites potentielles de la bioéquivalence théorique et les conséquences réelles pour les patients, notamment en ce qui concerne les médicaments essentiels dans le traitement de pathologies chroniques. Cette section se propose d'analyser les principaux aspects de cette affaire et les enseignements qu'elle apporte sur la substitution pharmaceutique.

Le contexte : la reformulation du Levothyrox®

Le Levothyrox® est un médicament dont le principe actif est la lévothyroxine. Il est prescrit à environ 3 millions de personnes en France pour traiter les troubles thyroïdiens. En 2017, une nouvelle formule du médicament a été introduite par le laboratoire Merck, à la demande de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) afin d'assurer une plus grande stabilité du produit dans le temps. Le changement portait uniquement sur les excipients, le principe actif restant bien-sûr inchangée.

Cependant, peu de temps après l'introduction de cette nouvelle formule, des milliers de patients ont rapporté des effets indésirables, notamment des maux de tête, des pertes de cheveux, des douleurs articulaires, et des troubles de l'humeur. Cela a déclenché une vague de mécontentement et une perte de confiance envers le système de santé, avec des patients dénonçant un manque de transparence et de communication sur le changement de formule.(20)

Problèmes de bioéquivalence et de perception des patients

Il est à noter que la gestion de la reformulation du Levothyrox® a été critiquée dans la littérature(19). Il en ressort en général des problèmes structurels dans les études de bioéquivalence appliquées aux médicaments à marge thérapeutique étroite. Les critiques se concentrent principalement sur les points suivants :

1. Aire sous la courbe (AUC) et concentration plasmatique maximale (Cmax) :

- L'AUC permet de mesurer le taux d'absorption et ainsi la quantité de principe actif qui atteint circulation générale : on parle de l'exposition
- La concentration plasmatique maximale du principe actif (Cmax)
- Le moment où la concentration plasmatique maximale est observée (Tmax) paramètre mesurant la vitesse d'absorption de la substance active

Les études de bioéquivalence visent à comparer ces paramètres entre une **formulation de référence (R)** et une **formulation test (T)**.

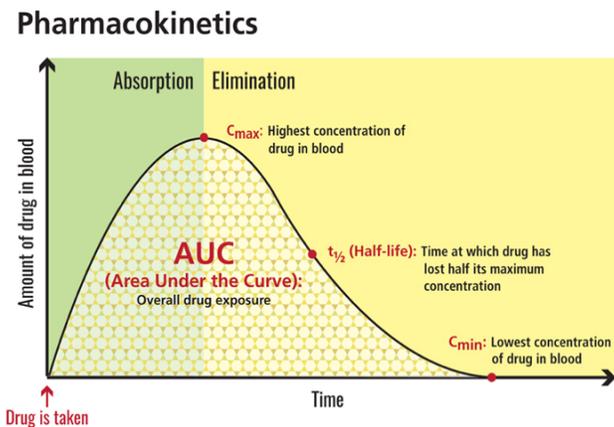


Figure 5 : schéma explicatif de l'AUC

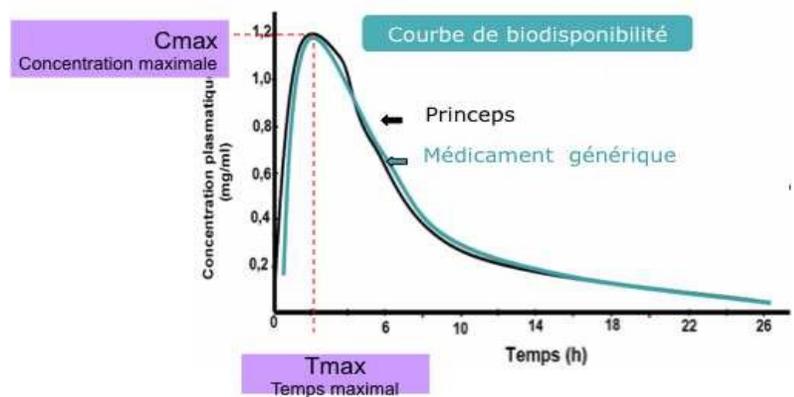


Figure 6 : Courbe de biodisponibilité princeps vs médicament générique [10]

2. **Limites de l'ABE (ou *average bioequivalence*) pour les Médicaments à Marge Thérapeutique Étroite** : Toutain et al ont argumenté que les critères standard d'ABE, avec un intervalle de bioéquivalence de 80 % à 125 %, ne sont pas adaptés aux médicaments tels que la lévothyroxine. Ces médicaments nécessitent un contrôle plus strict des variations pharmacocinétiques car de petites fluctuations de concentration plasmatique peuvent entraîner des effets cliniques importants. Ils ont proposé un resserrement des limites d'acceptation, en suggérant un intervalle plus strict de 90 % à 111 % pour de tels médicaments, afin de mieux refléter leur sensibilité aux changements de formulation.

3. **Bioéquivalence Moyenne vs Individuelle** : Les mêmes chercheurs ont également souligné que l'ABE se focalise sur la population globale sans prendre en compte les variations intra-individuelles. Il a été recommandé une évaluation plus précise via la **bioéquivalence individuelle (IBE)**, qui tiendrait compte des différences de réponses intra-individuelles. Ils ont montré que plus de 50 % des volontaires sains ayant participé aux études de bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formulation de Levothyrox® se trouvaient en dehors de l'intervalle plus strict de 90 % à 111 % pour l'AUC ajustée. Ce résultat a soulevé des questions quant à la capacité de la nouvelle formulation à être substituée en toute sécurité chez tous les patients.

4. **Impact des Excipients sur l'Absorption** : la modification des excipients, même sans changement du principe actif, peut influencer la pharmacocinétique, notamment l'absorption de la lévothyroxine. La nouvelle formule contenant du mannitol à la place du lactose a pu modifier la biodisponibilité chez certains patients présentant une sensibilité accrue ou une intolérance à certains excipients, ce qui aurait contribué aux symptômes rapportés ci-dessous. Dans ce cas précis, les patients pourraient être sensibles :
 - a. Au Mannitol : Un excipient connu pour ses propriétés osmotiques, qui peuvent entraîner des effets secondaires digestifs tels que des météorismes ou des diarrhées chez des individus.

- b. A une modification de l'absorption : Le remplacement du lactose par le mannitol pourrait affecter la dissolution du médicament et la libération du principe actif, entraînant des variations dans l'absorption intestinale chez certains patients.
- c. A des facteurs génétiques ou métaboliques : Certains individus peuvent avoir une réponse pharmacocinétique altérée en raison de leurs caractéristiques physiologiques ou métaboliques. Un exemple concerne l'enzyme **CYP2C19**, impliquée dans le métabolisme des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) comme l'oméprazole. Les **métaboliseurs lents** (polymorphisme génétique) accumulent davantage le médicament, ce qui amplifie les effets secondaires. Deux génériques du même groupe, avec des différences mineures de formulation, peuvent entraîner des variations cliniques plus marquées chez ces patients sensibles.

Réaction des autorités de santé et gestion de la crise

L'affaire du Levothyrox® a mis en lumière le décalage entre la définition théorique de la bioéquivalence et l'expérience vécue par les patients. Ceux-ci se sont sentis délaissés par un système qui n'a pas suffisamment pris en compte leurs ressentis et effets indésirables. Le débat autour du Levothyrox® montre ainsi qu'il est essentiel de compléter les études de bioéquivalence par une surveillance post-commercialisation rigoureuse, ainsi qu'une prise en compte accrue des retours des patients.

La gestion de la crise par l'ANSM et les autorités de santé a été largement critiquée, notamment pour un manque de communication proactive. Face à la montée des plaintes, l'ANSM a d'abord tenté de rassurer en affirmant que la nouvelle formule était équivalente à l'ancienne et que les symptômes ressentis peuvent être liés à des déséquilibres thyroïdiens plutôt qu'à la reformulation elle-même. Cependant, sous la pression croissante des associations de patients et des plaintes, les autorités ont fini par réintroduire temporairement l'ancienne formulation sous l'appellation « Euthyrox », ce qui a soulevé des interrogations sur la manière dont les premières décisions avaient été prises.

Leçons à tirer de cette polémique

Le cas du Levothyrox® a eu plusieurs implications pour la substitution pharmaceutique et la bioéquivalence des médicaments :

- **Transparence et information des patients** : Il est impératif d'informer les patients de manière claire et anticipée sur tout changement de formulation ou de générique, surtout lorsqu'il s'agit de médicaments à usage chronique.
- **Surveillance post-commercialisation** : Les effets indésirables observés chez les patients après un changement de formulation soulignent l'importance de renforcer les mécanismes de pharmacovigilance et de répondre rapidement aux inquiétudes des patients.
- **Bioéquivalence perçue vs bioéquivalence réelle** : même si la bioéquivalence est démontrée sur le plan pharmacocinétique selon les critères réglementaires, la perception des patients reste cruciale pour assurer l'adhésion au traitement. Les critères de bioéquivalence, définis comme un intervalle de confiance de **80-125 %** pour les paramètres pharmacocinétiques (Cmax et AUC), peuvent être insuffisants pour les médicaments à **index thérapeutique étroit**. Pour ces derniers, les autorités de santé, comme l'EMA, recommandent un intervalle plus strict de **90-111 %** afin de minimiser les risques d'effets indésirables ou d'inefficacité liés à de faibles variations pharmacocinétiques.

Cette affaire du Levothyrox® bien que la bioéquivalence de la nouvelle formule ait été démontrée, la différence des effets cliniques perçus par les patients avec la nouvelle formule a soulevé des questions importantes sur la manière dont la bioéquivalence devrait être mesurée. En effet, le changement de la formulation de Levothyrox®, questionnent la validité des études de bioéquivalence moyenne (ABE) et plus précisément le choix des intervalles de validités de paramètres concluant à cette bioéquivalence. Cela semble plus que nécessaire pour garantir l'interchangeabilité des formulations.(21)

C. La question de la bioéquivalence intergénérique

Cette question fait référence à la situation où plusieurs médicaments génériques, fabriqués par différents laboratoires, présentent des profils de biodisponibilité similaires. Pour qu'un générique soit considéré comme interchangeable avec un autre générique d'un même principe actif, il doit être démontré que ses caractéristiques pharmacocinétiques sont compatibles avec celles des autres génériques. En effet, la variabilité des procédés de fabrication, des excipients utilisés et des voies d'administration peut influencer ces paramètres pharmacocinétiques.(22)

Variabilité et implications cliniques

Les différences de composition et des procédés de fabrication entre les génériques peuvent entraîner des différences significatives en termes d'absorption du médicament pouvant affecter l'efficacité thérapeutique ou induire des effets indésirables. Ceci est particulièrement pertinent pour les médicaments à marge thérapeutique étroite pour lesquels de faibles variations de concentration plasmatique peuvent avoir des conséquences cliniques majeures.

Évaluation réglementaire

Actuellement, les agences réglementaires comme l'ANSM et l'EMA n'exigent pas nécessairement des études de bioéquivalence intergénérique pour tous les génériques. En revanche, il est impératif que les fabricants de génériques garantissent que leur produit est bioéquivalent à son princeps, ce qui implique que, si plusieurs génériques ont réussi ces évaluations, ils pourraient théoriquement être considérés comme interchangeables.(2)

Les médicaments d'un même groupe générique sont-ils substituables ?

Pour faire simple : Oui, les médicaments génériques d'un même groupe sont substituables entre eux. Ainsi, sauf cas limités et médicalement justifiés, tous les médicaments d'un même groupe générique sont substituables entre eux.

Les exceptions à la substitution des médicaments génériques sont principalement motivées par des

raisons médicales ou pharmacologiques précises. Voici les cas dans lesquels la substitution générique peut être limitée ou justifiée (23) :

1. **Marge thérapeutique étroite** : Certains médicaments ont une marge thérapeutique étroite, ce qui signifie que de petites variations dans la concentration plasmatique peuvent avoir des conséquences cliniques importantes. Par exemple, les médicaments comme la warfarine (anticoagulant), la lévothyroxine (traitement de l'hypothyroïdie) ou la digoxine (cardiotonique) nécessitent un contrôle rigoureux de la dose et une substitution entre génériques pourrait perturber l'équilibre thérapeutique. Ce constat a été particulièrement mis en évidence lors du cas du Levothyrox® qui a souligné les enjeux liés aux modifications de formulation et à la gestion des médicaments à marge thérapeutique étroite, entraînant des mesures pratiques sans toutefois modifier la réglementation des génériques.(24)
2. **Intolérance à certains excipients** : Un patient peut être allergique ou intolérant à un excipient présent dans un générique mais absent dans le médicament princeps ou dans un autre générique. Cela justifie une mention « non substituable » sur l'ordonnance afin de protéger le patient d'une réaction indésirable. Par exemple, une allergie au lactose, un excipient courant, peut rendre certains médicaments inappropriés pour des patients intolérants.
3. **Médicaments à libération modifiée** : Les médicaments à libération prolongée ou modifiée peuvent poser problème en cas de substitution générique car les différents génériques peuvent avoir des profils de libération légèrement différents, ce qui peut affecter l'efficacité thérapeutique ou augmenter le risque d'effets secondaires.
4. **Affinité particulière du patient pour une forme** : Certains patients peuvent rencontrer des difficultés avec certaines formes galéniques, comme les comprimés, les gélules ou les suspensions. Ces difficultés peuvent être liées à des troubles spécifiques tels que des troubles de la déglutition ou à des préférences personnelles découlant de leur état de santé général. Dans de tels cas, si un médicament générique ne propose pas une forme galénique

équivalente à celle du princeps (par exemple, un comprimé fractionnable ou une solution buvable adaptée), cela peut justifier une mention « non substituable » sur l'ordonnance, afin de garantir une prise médicamenteuse adaptée et efficace pour le patient.

- 5. Traitements pour des pathologies chroniques stabilisées :** Lorsque l'état de santé d'un patient est stable grâce à une spécialité spécifique, en particulier dans des pathologies chroniques comme l'épilepsie, certains médecins peuvent préférer maintenir le même médicament, même si d'autres génériques sont disponibles, afin d'éviter des variations d'efficacité liées à un défaut de bioéquivalence individuelle.

III. Les défis de la substitution pharmaceutique

A. Impact de la délivrance pour le Professionnel de Santé

La substitution pharmaceutique soulève plusieurs défis pour le professionnel de santé, tant sur le plan professionnel que sur celui de la relation avec les patients. L'impact de cette pratique est multidimensionnel, influençant la gestion des stocks, la communication avec les patients et la perception de leur rôle au sein du système de santé.

Responsabilités éthiques et professionnelles

Le pharmacien se trouve également confronté à des responsabilités éthiques liées à la substitution. Lorsqu'un pharmacien décide de substituer un médicament, il doit s'assurer que cela ne compromet pas la santé du patient.(25) Par conséquent, une bonne communication avec le médecin prescripteur est essentielle pour garantir que la substitution est appropriée et bénéfique. Cela nécessite un travail d'équipe et un partage d'informations, renforçant ainsi la collaboration entre les différents acteurs du système de santé. De nombreux patients peuvent exprimer des réticences à recevoir des génériques en raison de préoccupations concernant leur efficacité ou leur sécurité. Les pharmaciens jouent un rôle clé dans l'éducation des patients sur les bénéfices des médicaments génériques en expliquant leur qualité, leur efficacité prouvée et leur sécurité.

Perception du rôle du pharmacien

La substitution pharmaceutique peut également avoir un impact sur la perception du rôle du pharmacien au sein du système de santé. Avec l'augmentation des prescriptions de génériques, les pharmaciens sont appelés à jouer un rôle plus proactif dans la gestion des traitements des patients. Cette évolution peut entraîner une redéfinition de leur rôle, allant au-delà de la simple délivrance de médicaments vers une fonction de conseil et de suivi des patients, renforçant ainsi leur place dans le parcours de soins.

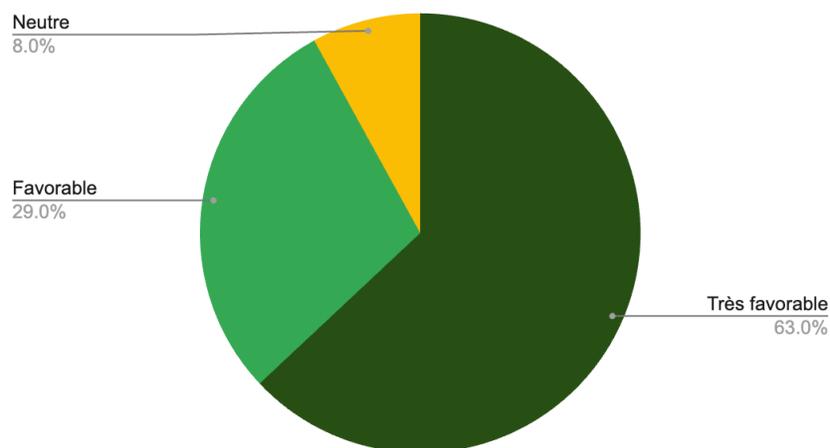
Sondage sur la perception actuelle de la substitution par les professionnels

Dans le cadre de cette thèse portant sur la substitution des médicaments génériques par le Pharmacien, j'ai réalisé une enquête sous forme de questionnaire numérique afin d'évaluer la perception actuelle de cette pratique par les professionnels de santé exerçant en officine. Cette enquête s'est déroulée sur une période de quatre mois, de juin 2024 à octobre 2024, dans deux pharmacies situées dans la région toulousaine : la pharmacie Lafayette-Pradel à Saint-Martin-du-Touch et la pharmacie de la Voie Lactée à Beauzelle.

L'objectif principal de cette étude était de recueillir des données sur les attitudes, les pratiques et les éventuelles réticences des pharmaciens et des préparateurs concernant la substitution des génériques, tout en tenant compte des spécificités locales et des retours des patients. Les résultats obtenus visent à fournir une analyse approfondie des enjeux actuels et des facteurs influençant la mise en œuvre de cette pratique en officine.

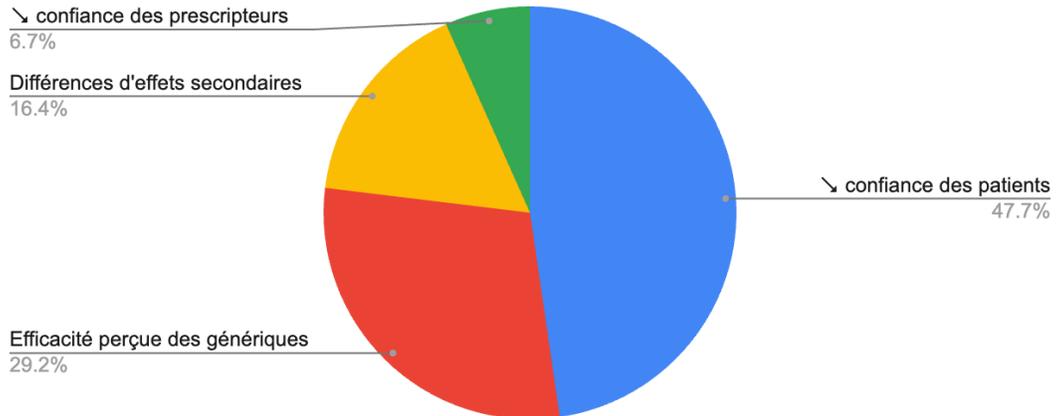
Ces données reflètent une enquête menée auprès de différents acteurs du secteur pharmaceutique, notamment des préparateurs (34%), étudiants en pharmacie (43%), pharmaciens (18%) et apprentis préparateurs (2%), concernant leurs attitudes et perceptions vis-à-vis des médicaments génériques.

Attitude vis-à-vis des médicaments génériques ?

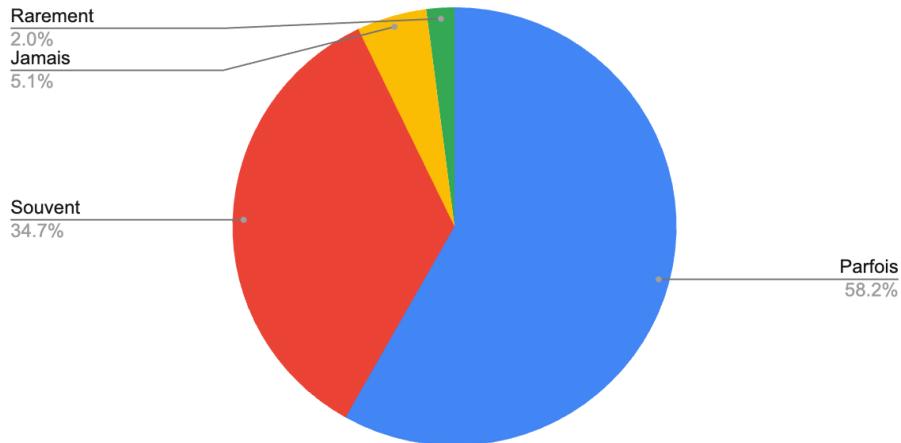


Comme nous pouvons le constater aucun professionnel n'a d'avis défavorable sur l'utilisation des médicaments génériques sur ces deux lieux d'enquête.

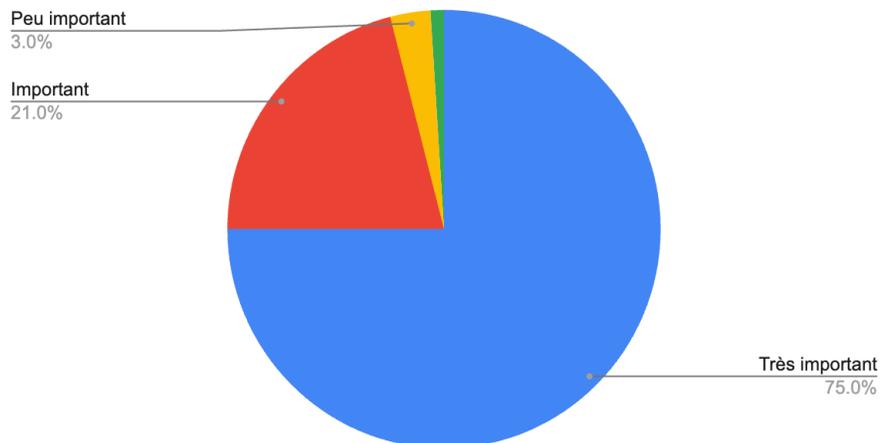
Obstacles à la substitution ?



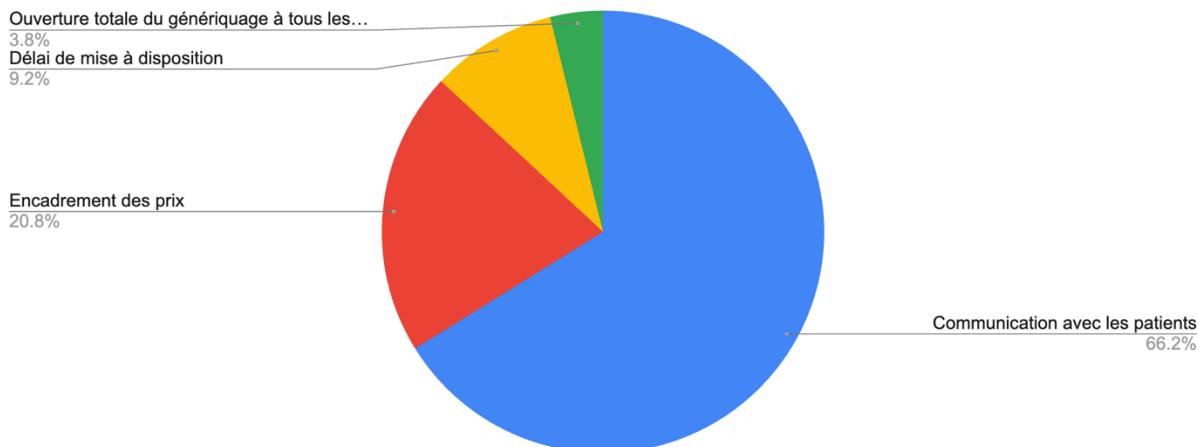
Avez-vous déjà rencontré des résistances de la part de vos patients concernant la substitution par des génériques ?



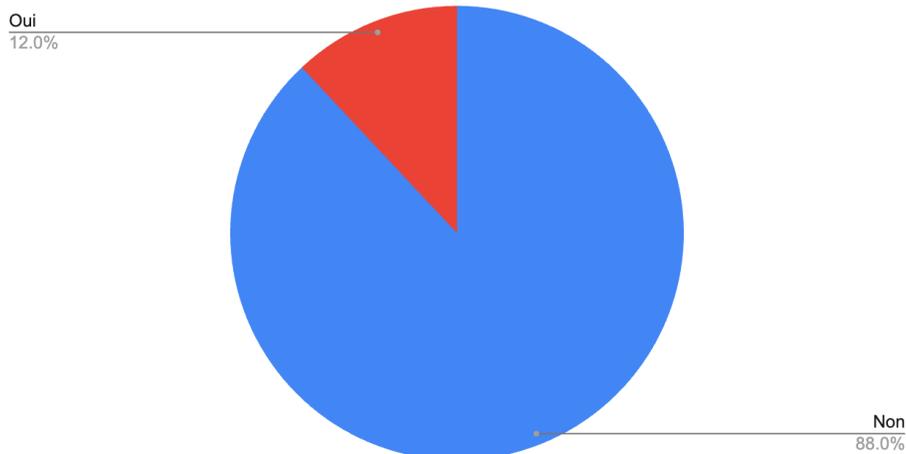
Quel rôle attribuez-vous aux pharmaciens dans la promotion de l'utilisation des médicaments génériques ?



Quels aspects de la réglementation sur les génériques considérez-vous comme les plus contraignants?



Pensez-vous que les campagnes d'information actuelles sont suffisantes pour sensibiliser aux avantages des génériques ?



Les données montrent un large soutien envers les médicaments génériques parmi les professionnels du secteur pharmaceutique. Cependant des défis persistent dans leur adoption, principalement liés à la perception des patients et au manque de communication sur le générique. La majorité des répondants (63% très favorables et 29% favorables) manifestent une attitude positive envers les génériques, ce qui reflète une acceptation croissante de ces médicaments au sein de la profession. Cependant, cette adoption est freinée par des obstacles importants, notamment la **baisse de confiance des patients** citée par 93% des répondants et la **perception**

d'une moindre efficacité des génériques (57%). Ces deux facteurs montrent que les patients restent méfiants vis-à-vis des génériques, souvent considérés comme moins efficaces ou potentiellement générateurs de différents effets secondaires.

Ils indiquent également que la majorité des professionnels de santé a déjà rencontré des résistances de la part des patients face à la substitution par des génériques, avec 57% qui disent en rencontrer parfois et 34% souvent. Cette résistance met en lumière la nécessité de renforcer l'éducation et la communication auprès du public pour modifier les perceptions négatives qui entourent encore les génériques.

96% des pharmaciens interrogés affirment l'importance de leurs rôles fondamentaux dans la promotion des génériques, ce qui souligne leur responsabilité en matière d'éducation et d'accompagnement des patients. Cependant, malgré ce rôle, 88% des répondants estiment que les campagnes d'information actuelles sont insuffisantes pour sensibiliser efficacement aux avantages des génériques. Ce constat suggère que les initiatives de communication doivent être repensées et intensifiées, en ciblant notamment les principales préoccupations des patients.

Par ailleurs, la réglementation actuelle est jugée contraignante, notamment en ce qui concerne la **communication avec les patients** (86%), pointant une fois de plus l'importance de l'éducation pour lever les réticences. Des aspects économiques comme l'**encadrement des prix** et le **délai de mise à disposition** sont également considérés comme des freins, bien que dans une moindre mesure.

En conclusion : Les professionnels du secteur pharmaceutique soutiennent majoritairement les médicaments génériques, mais font face à des résistances importantes de la part des patients. Pour encourager la substitution des médicaments de marque par des génériques, il semble essentiel d'améliorer la communication, tant au niveau des campagnes d'information que de la relation patient-pharmacien. L'accent doit être mis sur la pédagogie pour renforcer la confiance dans l'efficacité et la sécurité des génériques, et ainsi surmonter les réticences encore présentes.

B. Perception du générique par le patient

La perception positive des médicaments génériques par les patients est un facteur crucial qui influence leur acceptation et leur utilisation. Bien que les génériques soient souvent moins coûteux que leurs princeps, divers critères peuvent affecter leur adoption. Cette section explore les attitudes

des patients envers les médicaments génériques, les facteurs influençant ces perceptions et les implications pour le système de santé.

Influence de l'information et de la communication

L'une des principales préoccupations des patients concernant les médicaments génériques est la qualité. Beaucoup de patients craignent que les génériques ne soient pas aussi efficaces et sûrs que les médicaments princeps. Une étude menée par l'Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et des Innovations de Santé (OMEDIT) révèle que 60 % des patients interrogés ont exprimé des doutes sur l'équivalence entre le générique et le princeps. Cette méfiance peut être alimentée par des expériences antérieures négatives, par des informations erronées ou par un manque de communication avec les professionnels de santé.

La manière dont les professionnels de santé communiquent sur les génériques joue un rôle déterminant dans la perception des patients. Une information claire et transparente sur les avantages des médicaments génériques, leur efficacité et leur sécurité peut aider à renforcer la confiance des patients. Les études montrent que les patients qui reçoivent des explications détaillées sur les génériques sont plus susceptibles d'accepter leur utilisation. Par conséquent, les pharmaciens et les médecins doivent travailler ensemble pour fournir des informations précises et rassurantes.

Facteurs socio-démographiques

La perception des médicaments génériques varie également en fonction de plusieurs facteurs socio-démographiques. Des études ont montré que les patients les plus jeunes et ceux ayant un niveau d'éducation plus élevé sont généralement plus ouverts à l'utilisation des génériques. À l'inverse, les personnes âgées, souvent plus réticentes, peuvent avoir des préoccupations plus marquées concernant les changements dans leur traitement, en particulier si elles prennent plusieurs médicaments. De plus, la couverture des coûts par l'assurance maladie peut également influencer la décision des patients d'accepter un générique ou non.

Lorsque le patient refuse que lui soit délivré un médicament générique au comptoir de la pharmacie et choisit le médicament princeps, il peut être soumis à un mécanisme appelé "**tiers payant contre**

générique". Ce dispositif, mis en place en France pour encourager la substitution des médicaments originaux par des génériques, entraîne des conséquences financières pour le patient.

En temps normal, grâce au **tiers payant**, le patient n'a pas à avancer les frais de son médicament à la pharmacie puisque l'assurance maladie et la complémentaire santé (mutuelle) prennent en charge directement tout ou une partie des coûts. Cependant, dans le cadre du **tiers payant contre générique**, si le patient refuse le générique sans raison médicale valable, il perd le bénéfice du tiers payant. Il doit donc payer **l'intégralité du prix du médicament** (le prix du médicament d'origine qui est souvent plus cher que celui du générique) au moment de l'achat à la pharmacie. L'assurance maladie **rembourse ensuite** le patient, mais uniquement **sur la base du prix du générique**. Cela signifie que le patient supportera la différence de prix entre le médicament original (princeps) et son générique.

Il existe néanmoins des exceptions médicales dans certains cas. Le médecin peut indiquer sur l'ordonnance la mention "**non substituable**" (NS) pour justifier la nécessité de prescrire le médicament princeps plutôt que son générique. Cela peut être dû à des raisons médicales spécifiques (allergies à certains excipients, réponse inadéquate au générique, différences de libération, variabilité intra individuelle). Dans ce cas, le tiers payant continue de s'appliquer et le patient n'a pas à avancer les frais, même s'il reçoit le médicament d'origine.

Les 3 mentions NS sont :

- **NS « MTE » (Marge Thérapeutique Étroite)** : Cette mention est utilisée lorsque le médicament a une **marge thérapeutique étroite**, c'est-à-dire que de faibles variations de la concentration plasmatique peut entraîner des effets indésirables graves ou une perte d'efficacité. Exemples : certains antiépileptiques ou médicaments immunosuppresseurs.
- **NS « EF » (Enfant de moins de 6 ans)** : Cette mention est indiquée lorsqu'il n'existe pas de forme galénique (forme pharmaceutique adaptée, comme le sirop ou le comprimé fractionnable) du médicament générique qui soit utilisable par un enfant de moins de 6 ans.
- **NS « CIP » (Contre-Indication Formelle d'un Patient)** : Cette mention s'applique quand

un patient présente une allergie ou une intolérance à un excipient spécifique contenu dans le médicament générique, mais absent dans le princeps. Cela concerne les **Contre-indications liées à un excipient à effet notoire** (comme le lactose ou le gluten).(25)

Impact sur l'observance thérapeutique

La perception négative des génériques peut également affecter l'observance thérapeutique. Si un patient n'a pas confiance dans l'efficacité d'un médicament générique, il peut être moins enclin à suivre son traitement comme prescrit, ce qui peut entraîner des complications et une détérioration de la santé. Une étude a montré que les patients qui avaient des réserves sur les génériques avaient 25 % de chances en moins de respecter leur traitement comparativement à ceux qui avaient une perception positive.

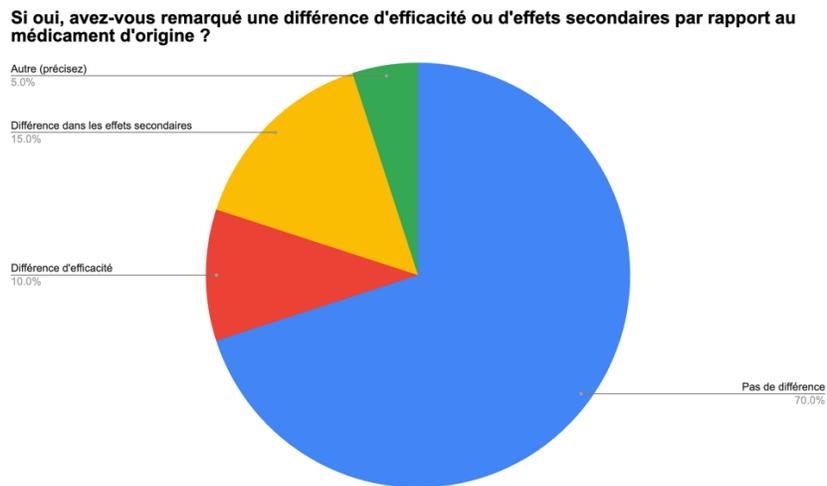
Sondage sur la perception actuelle de la substitution par les patients

Dans le cadre de ma thèse portant sur la substitution des médicaments génériques par le Pharmacien, un autre sondage sous forme de questionnaire numérique a été mené afin d'évaluer la perception cette fois-ci des patients concernant la substitution. Ce sondage s'est également déroulé sur une période de quatre mois, de juin 2024 à octobre 2024, dans deux pharmacies situées dans la région toulousaine : la pharmacie Lafayette-Pradel à Saint-Martin-du-Touch et la pharmacie de la Voie Lactée à Beauzelle.

L'objectif principal de cette étude était de recueillir les avis, les attentes et les éventuelles réticences des patients à l'égard de la substitution par des médicaments génériques, tout en identifiant les facteurs influençant leur acceptation ou leur refus. Les données obtenues visent à enrichir la compréhension des interactions entre les professionnels de santé et les patients sur cette question.

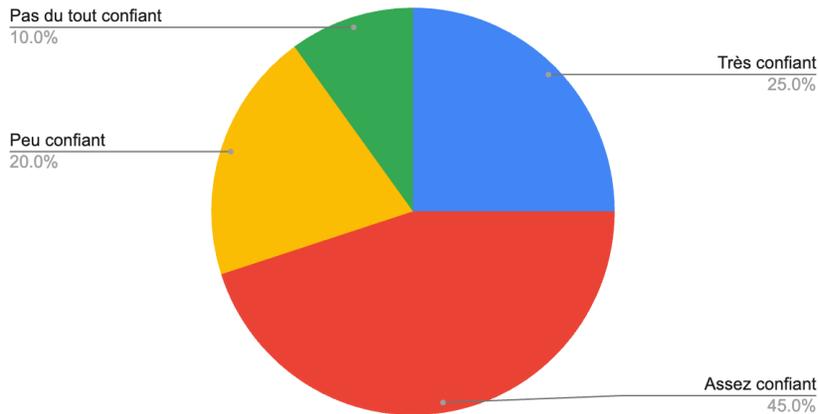
L'étude de l'opinion des patients sur les médicaments génériques est cruciale pour comprendre les freins et les leviers à l'adoption de ces alternatives économiques aux médicaments de marque. Les génériques, bien que réglementés pour assurer une équivalence thérapeutique, continuent de susciter des questions sur leur efficacité et leurs effets secondaires.

La grande majorité des participants (80 %) déclarent avoir déjà pris des médicaments génériques à la place de médicaments de marque. Cela témoigne d'une familiarité générale avec les génériques. Cependant, le reste qui ne les ont jamais pris peut indiquer un manque d'information ou de visibilité sur le type de médicament consommé.



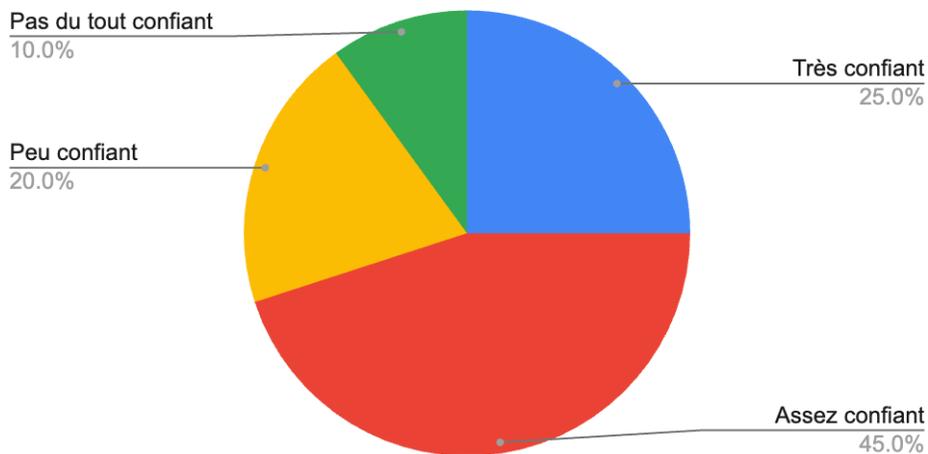
Parmi ceux qui ont pris des génériques, 70 % n'ont constaté aucune différence par rapport aux médicaments de marque. Néanmoins, 10 % ont ressenti une différence d'efficacité, et 15 % ont observé des effets secondaires différents, ce qui montre qu'une proportion non négligeable de patients perçoit une variabilité entre les deux types de médicaments. Ces résultats pourraient expliquer en partie les réticences à accepter systématiquement les génériques.

Quel est votre degré de confiance dans les médicaments génériques ?



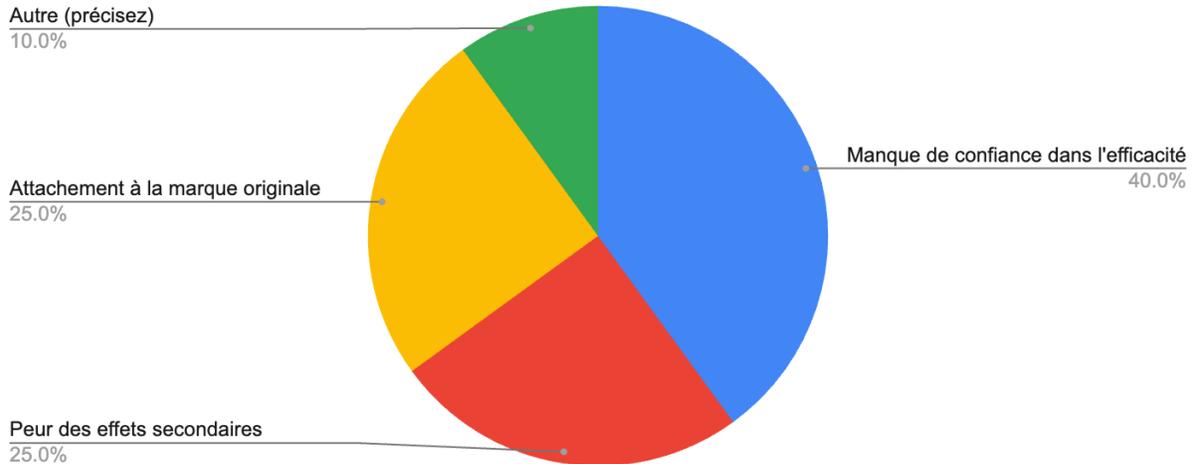
Le niveau de confiance dans les génériques est relativement bon avec 70 % des participants se déclarant très ou assez confiants. Toutefois, 30 % restent méfiants avec 20 % peu confiants et 10 % pas du tout confiants. Cette méfiance pourrait être liée à la perception de différences d'efficacité ou d'effets secondaires.

Quel est votre degré de confiance dans les médicaments génériques ?



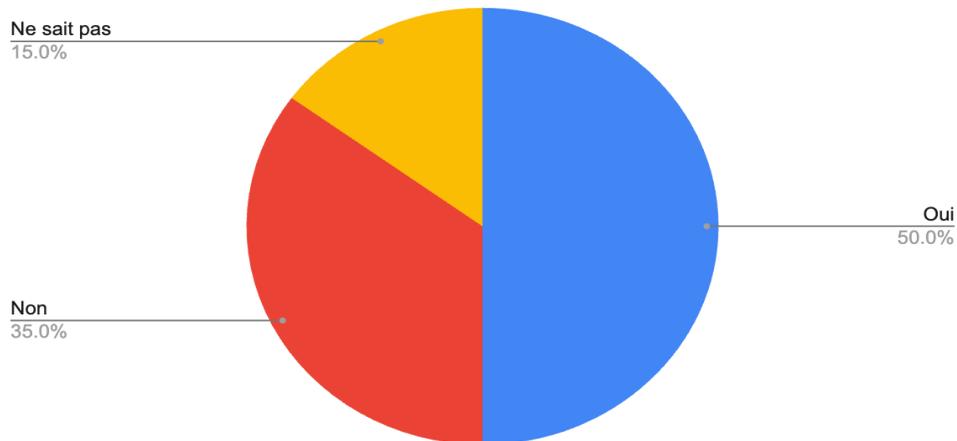
Lorsqu'un pharmacien propose la substitution, 35 % des répondants l'acceptent toujours et 40 % la plupart du temps. Cependant, 25 % des participants refusent parfois ou systématiquement la substitution.

Si vous refusez parfois la substitution, quelles en sont les raisons principales ?



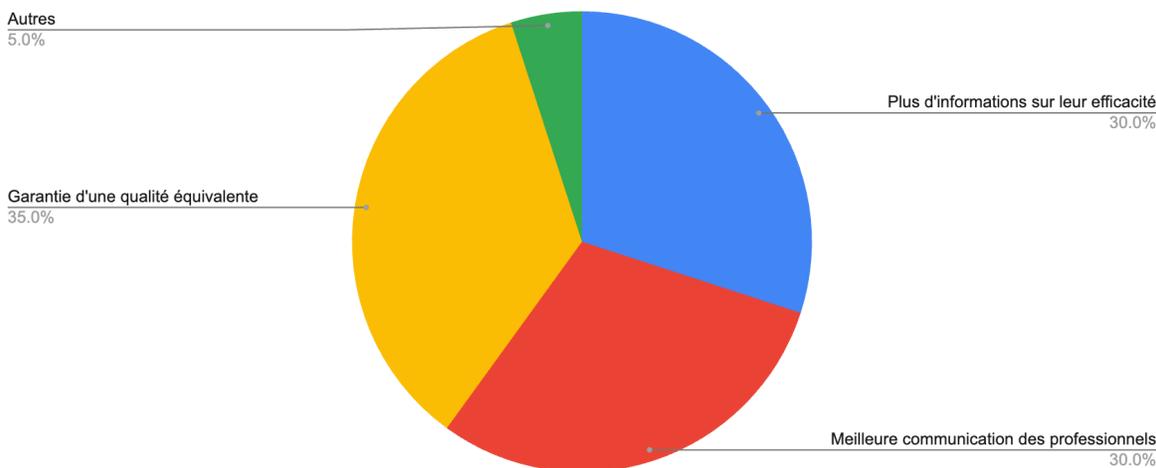
Parmi les raisons principales invoquées pour refuser la substitution, 40 % mentionnent un manque de confiance dans l'efficacité des génériques, tandis que 25 % expriment des craintes liées aux effets secondaires et 25 % préfèrent rester fidèles au princeps. Ces résultats soulignent que la confiance dans les génériques n'est pas acquise et qu'il existe un attachement non négligeable aux médicaments de marque.

Pensez-vous que les informations sur les génériques fournies par les professionnels de santé sont suffisantes ?



La moitié des répondants (50 %) considèrent que les informations fournies par les professionnels de santé sur les génériques sont suffisantes. Cependant, 35 % estiment que ces informations ne sont pas satisfaisantes, ce qui indique un besoin de renforcement de la communication et de l'éducation autour des génériques.

Que faudrait-il améliorer pour que vous acceptiez plus facilement la substitution par des génériques ?



Pour que les patients acceptent plus facilement la substitution par des génériques, trois points ressortent principalement : 35 % des répondants demandent une garantie d'une qualité équivalente, 30 % souhaitent plus d'informations sur leur efficacité et 30 % plaident pour une meilleure communication des professionnels de santé. Ces données montrent que des efforts doivent être faits pour renforcer la transparence et l'éducation autour des génériques.

En conclusion, cette enquête met en lumière une acceptation générale des médicaments génériques, mais aussi des réticences qui subsistent. Les patients ont besoin d'être rassurés sur l'efficacité et la sécurité des génériques, notamment via une meilleure communication et des garanties explicites sur leur qualité.

C. Tensions entre l'industrie pharmaceutique et la sécurité sociale

Pénurie médicamenteuse

La question des pénuries médicamenteuses en France met en lumière les tensions existantes entre l'industrie pharmaceutique et la sécurité sociale. Ces pénuries, qui affectent la disponibilité de médicaments essentiels, soulèvent des enjeux complexes liés à la régulation du marché, à la rentabilité des entreprises pharmaceutiques et à l'accès des patients aux traitements. Mais avant cela au vu des enjeux économiques, les entreprises pharmaceutiques ont développé des stratégies (juridiques ou scientifiques) pour optimiser la durée de leur exclusivité sur le marché :

Stratégies juridiques adoptées par l'industrie pharmaceutique

Dans un contexte où les enjeux économiques sont primordiaux, les entreprises pharmaceutiques ont mis en œuvre diverses stratégies juridiques visant à prolonger leur exclusivité sur le marché. Ces pratiques, bien que légales, alimentent souvent les tensions avec la sécurité sociale et d'autres acteurs du secteur. Parmi ces stratégies :

- Dépôts de brevets incrémentaux : Les laboratoires procèdent à des dépôts successifs de brevets, souvent basés sur des modifications mineures ou des améliorations marginales de la molécule initiale. Cette pratique, également connue sous le terme de "evergreening", permet de prolonger artificiellement la durée de protection du médicament au-delà de la période initiale de brevetabilité.(26)
- Contentieux stratégiques : Les entreprises intentent des procès contre des laboratoires concurrents, notamment ceux qui s'appêtent à lancer des génériques. Ces actions en justice, bien qu'elles puissent ne pas aboutir, retardent la mise sur le marché des génériques pendant toute la durée de la procédure judiciaire, permettant ainsi aux entreprises de maintenir leurs parts de marché.(27)

Stratégies scientifiques (sans réelles innovations) :

Toujours dans ce même contexte où les enjeux économiques jouent un rôle crucial, d'autres pratiques adoptées par les entreprises pharmaceutiques incluent :

- **Création de nouvelles formulations sans modification du principe actif** : Cette stratégie consiste à proposer des versions modifiées du médicament original, comme une formulation à libération prolongée. Bien que cela puisse apporter des bénéfices en termes de commodité pour certains patients, l'efficacité thérapeutique reste souvent identique à celle de la version originale.(28)
- **Développement de molécules dérivées sans réelle valeur ajoutée thérapeutique** : Un exemple typique est l'introduction de molécules dérivées, comme les formes lévogyres, qui se différencient chimiquement mais n'apportent pas d'amélioration significative en termes de résultats cliniques.(28)
- **Passage en automédication** : Cette pratique consiste à repositionner certains médicaments en vente libre (OTC), souvent en abaissant les dosages, en modifiant le conditionnement et en conservant le nom de marque pour maintenir la reconnaissance auprès des patients. Bien que cela facilite l'accès au traitement, cette démarche n'est pas applicable à tous les médicaments et peut également détourner les patients d'une prescription médicale adaptée.(29)

Ces stratégies, bien que parfois justifiées par des avancées marketing ou pratiques, posent des questions sur leur impact réel en termes d'innovation et d'amélioration de l'accès aux soins.

Un défi émergent

Un nouvel enjeu qui perturbe la santé actuellement est la pénurie de médicaments qui s'est intensifiée ces dernières années en France, touchant des médicaments à la fois essentiels et non essentiels. Selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM),

près de 1500 situations de pénurie ont été signalées en 2021, ce qui a des répercussions directes sur la prise en charge des patients. Ces pénuries peuvent résulter de plusieurs facteurs, notamment des difficultés de production, des fluctuations de la demande, ou des choix stratégiques des entreprises concernant la distribution et le prix des médicaments liées tout simplement à une tension entre l'industrie pharmaceutique et la sécurité sociale.(30)

L'une des principales sources de tension entre l'industrie pharmaceutique et la sécurité sociale réside dans la régulation des prix des médicaments. En France, les prix des médicaments sont négociés avec l'Assurance Maladie.(31) La négociation des prix des médicaments est un processus complexe qui implique plusieurs acteurs et se déroule selon des règles bien définies. Les grandes étapes de ce processus sont :

La Commission de la transparence et évaluation

Une fois l'AMM obtenue, le dossier est transmis à l'HAS qui évalue le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) du médicament.

- **SMR** : Évalue l'utilité du médicament pour les patients, selon des critères comme la gravité de la maladie, l'efficacité, les effets indésirables, etc.
- **ASMR** : Compare le nouveau médicament à ceux déjà existants et détermine s'il représente une amélioration thérapeutique (du niveau I à V, I étant une avancée majeure et V une absence d'amélioration). Plus l'ASMR est élevée, plus le prix peut être justifié par une innovation majeure.

Ces évaluations jouent un rôle central dans la négociation du prix du médicament. Plus l'ASMR est élevée, plus le laboratoire peut espérer négocier un prix élevé.

Le Comité économique des produits de santé (CEPS)

C'est l'organe chargé de négocier le prix des médicaments avec les laboratoires pharmaceutiques.

Les discussions avec les laboratoires prennent en compte :

- Le niveau d'ASMR
- Les prix des médicaments similaires sur le marché.

- Les prix des médicaments dans d'autres pays européens, notamment dans les pays dits "de référence" (Allemagne, Espagne, Italie, etc.).
- Les volumes de vente attendus (un grand volume peut justifier une baisse de prix pour économiser sur les dépenses publiques).
- Les coûts de développement et d'innovation.
- Le prix maximum accepté par l'assurance maladie et son impact sur les dépenses publiques de santé.

En fonction de ces critères, le CEPS propose un prix qui doit être accepté par le laboratoire pour que le médicament soit remboursé par l'assurance maladie.

Les négociations se déroulent dans le cadre d'un **accord-cadre** entre le CEPS et l'industrie pharmaceutique. Cet accord définit les conditions générales pour la fixation et la révision des prix, les obligations des laboratoires en termes de transparence des coûts et des remises commerciales.
(32)

Remboursement par l'assurance maladie

Une fois le prix fixé, le taux de remboursement du médicament par l'assurance maladie est déterminé par le SMR :

Taux de prise en charge (art. R.160-5 et R. 160-8 CSS)

	Troubles ou affections sans caractère de gravité	Pathologies graves
SMR (majeur ou) important	30%	65%
SMR modéré	30%	30%
SMR faible	15%	15%
SMR insuffisant	0%	0%

+ « Certains médicaments reconnus irremplaçables et particulièrement coûteux » (CSS)
→ 100% ... 'pour tous'

Le prix négocié et le taux de remboursement sont ensuite publiés dans la liste des médicaments remboursables, et le médicament devient disponible pour les patients dans le cadre du système de remboursement de l'assurance maladie.(32)

Cependant les prix des médicaments ne sont pas fixes et peuvent être révisés à la baisse, notamment dans les cas suivants :

- Introduction de médicaments génériques ou biosimilaires (qui sont moins coûteux que les originaux).
- Évolution des volumes de ventes (si le volume dépasse certaines prévisions).
- Nouvelles données sur l'efficacité réelle du médicament en vie réelle (si le médicament n'apporte pas l'amélioration attendue).

En cas de désaccord entre le CEPS et un laboratoire, le CEPS peut imposer un prix unilatéralement, ou le médicament peut ne pas être pris en charge par l'assurance maladie.

De plus, l'augmentation des exigences réglementaires concernant la qualité et la sécurité des médicaments peut également impacter la capacité des fabricants à maintenir une production stable. Cela est particulièrement vrai pour les médicaments génériques, où la concurrence est forte et les marges bénéficiaires sont souvent faibles. Les entreprises peuvent alors choisir de se concentrer sur des produits plus rentables, laissant certains médicaments moins attractifs en termes de rentabilité et donc susceptibles de manquer.

Le schéma ci-dessous décrit le processus administratif.

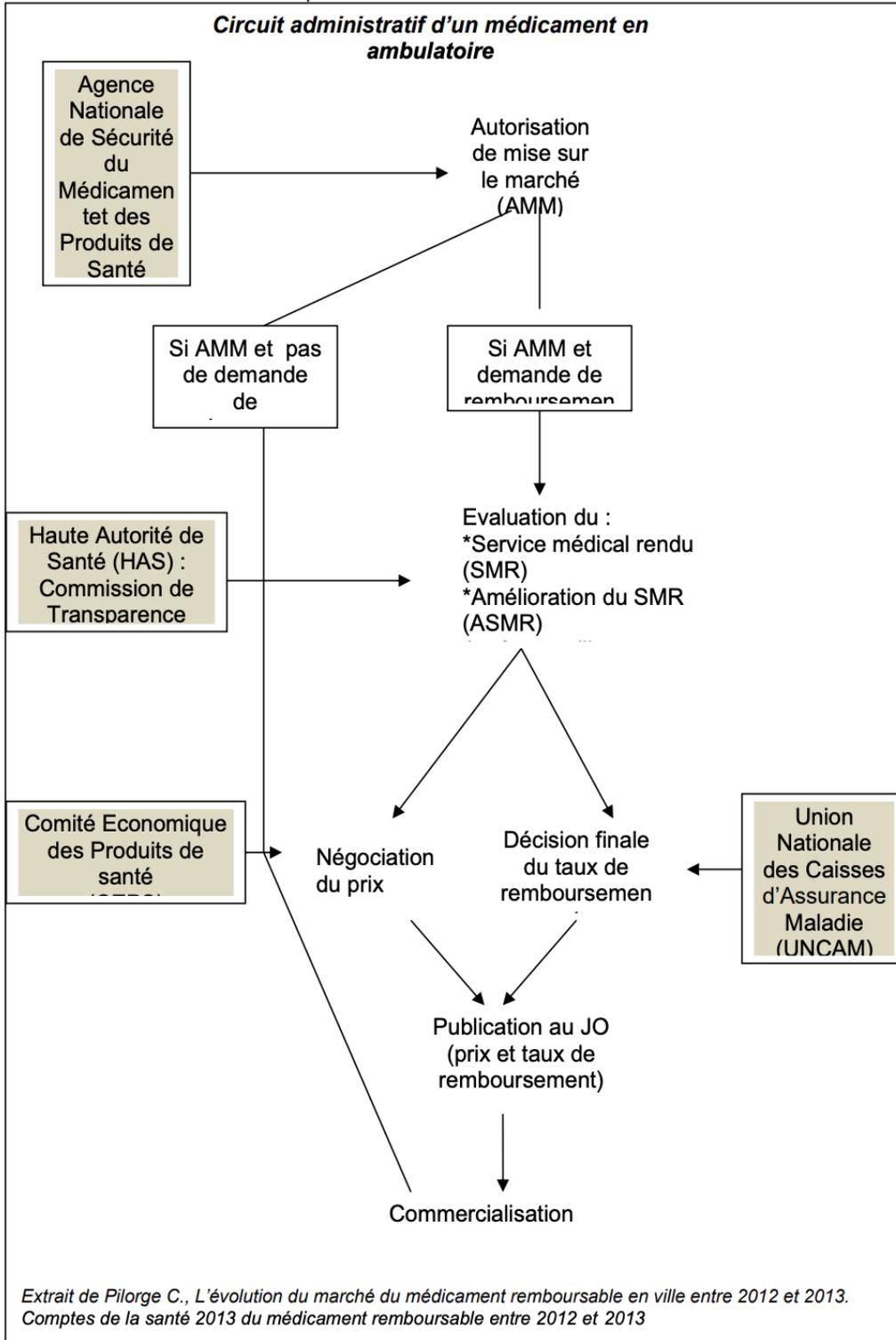


Figure 7 : Résumé du cycle de vie d'un médicament

Cours Pr. Florence Taboulet

Conclusion

L'analyse des médicaments génériques et de leur substitution pharmaceutique met en évidence une dynamique complexe au cœur du système de santé français. Tout au long de cette étude, il est apparu que les génériques, en tant qu'alternatives économiques et efficaces aux médicaments princeps, jouent un rôle crucial dans la maîtrise des dépenses de santé et l'amélioration de l'accès aux soins. Les exigences strictes en matière d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et les critères de bioéquivalence garantissent que ces médicaments respectent des normes de qualité rigoureuses.

Cependant, des défis persistants, notamment en ce qui concerne la bioéquivalence, sont particulièrement critiques pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Ces enjeux sont d'autant plus importants dans le contexte de la substitution pharmaceutique, où l'impact sur les pharmaciens, la perception des patients et les tensions entre l'industrie pharmaceutique et la sécurité sociale doivent être soigneusement pris en compte.

Les pharmaciens se trouvent au cœur de ce processus, devant non seulement rassurer des patients parfois méfiants face aux génériques, mais aussi gérer efficacement les stocks dans un contexte de pénuries médicamenteuses croissant. La communication et l'éducation des patients apparaissent donc comme des leviers essentiels pour renforcer la confiance dans les génériques.

Au-delà des génériques, l'émergence des **biosimilaires** – des versions similaires mais non identiques de médicaments biologiques – représente une autre opportunité importante pour la réduction des coûts tout en préservant l'accès à des traitements complexes. Ces molécules, tout comme les génériques, sont sujettes à des régulations strictes, mais elles posent des défis uniques en termes de production et d'acceptation par les professionnels de santé et les patients.

Parallèlement, les **tendances émergentes en médecine personnalisée** méritent d'être soulignées. En effet la personnalisation des traitements, en tenant compte des caractéristiques génétiques, environnementales et comportementales des patients, ouvre de nouvelles perspectives pour optimiser l'efficacité thérapeutique. Dans ce contexte, la substitution des médicaments pourrait être repensée, avec un accent plus grand mis sur l'adéquation des traitements en fonction des

profils génétiques des patients. Les tests pharmacogénétiques, qui permettent d'adapter les traitements en fonction de la réponse individuelle des patients aux médicaments, pourraient ainsi s'avérer déterminants pour guider le choix entre génériques, biosimilaires et autres alternatives thérapeutiques.

En définitive, bien que la substitution pharmaceutique des génériques présente des avantages considérables, elle doit évoluer en réponse aux nouveaux défis posés par les **biosimilaires** et la **médecine personnalisée**. Une approche collaborative et proactive impliquant les professionnels de santé, les patients, les régulateurs et les industriels permettra d'assurer que ces évolutions apportent des bénéfices durables pour l'ensemble des acteurs du système de santé.

Bibliographie :

1. Parcours du médicament [Internet]. [cité 15 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/parcours-du-medicament>
2. ANSM [Internet]. [cité 7 janv 2025]. Réglementation relative aux AMM et Enregistrements. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/reglementation-relative-aux-amm>
3. Les médicaments génériques : des médicaments à part entière ansm [Internet]. [cité 7 janv 2025]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ansm_rapport-generiques_decembre2012-v2.pdf
4. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ.* 1 mars 2003;22(2):151-85.
5. Mise sur le marché des médicaments et autorisations réglementaires en Franc [Internet]. [cité 7 janv 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/10/03/20231005-ra-2022-partie-4-mise-sur-le-marche.pdf>
6. Guideline on the investigation of bioequivalence.
7. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA.* 15 avr 1998;279(15):1200-5.
8. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 7 janv 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000029719721/2012-12-19
9. Analyse de cas : Humira (adalimumab) et Esomeprazole, les archives des rapports EMA. [Internet]. [cité 7 janv 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211216154189/anx_154189_fr.pdf
10. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ.* 1 mai 2016;47:20-33.
11. Good Manufacturing Practices (GMP): Ensuring the quality of medicines [Internet]. [cité 7 janv 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/co-ordinating-good-manufacturing-practice-gmp-inspections-centrally-authorized-products_en.pdf
12. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 7 janv 2025]. La fixation des prix et du taux de remboursement. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>

13. The Role of Pharmacists in Ensuring Access to Medicines [Internet]. [cité 7 janv 2025]. Disponible sur: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/59169/WHO_PHARM_94.569.pdf?sequence
14. ANSM [Internet]. [cité 7 janv 2025]. Modalités de soumission pour une AMM. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/modalites-de-soumission-pour-une-amm>
15. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles [Internet]. [cité 7 janv 2025]. Enjeux autour du médicament générique. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/enjeux-autour-du-medicament-generique>
16. Merck Manual Consumer Version [Internet]. [cité 23 oct 2024]. Bioequivalence and Interchangeability of Generic Drugs - Drugs. Disponible sur: <https://www.merckmanuals.com/home/drugs/brand-name-and-generic-drugs/bioequivalence-and-interchangeability-of-generic-drugs>
17. Kaushal N, Singh S, Gulati M, Vaidya Y, Kaushik M. Study of regulatory requirements for the conduct of bioequivalence studies in US, Europe, Canada, India, ASEAN and SADC countries: Impact on generic drug substitution. *J Appl Pharm Sci.* 2016;206-22.
18. Teuscher N. Certara. 2011 [cité 23 oct 2024]. Where Did the 80-125% Bioequivalence Criteria Come From? Disponible sur: <https://www.certara.com/knowledge-base/where-did-the-80-125-bioequivalence-criteria-come-from/>
19. mutualite-rapport-2012_12_medicaments-generiques.pdf [Internet]. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: https://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/assets/mutualite-rapport-2012_12_medicaments-generiques.pdf
20. Concordet D, Gandia P, Montastruc JL, Bousquet-Mélou A, Lees P, Ferran A, et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? *Clin Pharmacokinet.* 4 avr 2019;58(7):827.
21. Concordet D, Gandia P, Montastruc JL, Bousquet-Mélou A, Lees P, Ferran AA, et al. Why Were More Than 200 Subjects Required to Demonstrate the Bioequivalence of a New Formulation of Levothyroxine with an Old One? *Clin Pharmacokinet.* 21 août 2019;59(1):1.
22. Sommet A, Georgel B, Poutrain JC, Oustric S, Bourrel R, Montastruc JL, et al. Différences de taux de substitution des médicaments génériques en Midi-Pyrénées en fonction des classes pharmaco-thérapeutiques. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* 1 déc 2013;61(6):539-44.
23. ANSM [Internet]. [cité 15 janv 2025]. Répertoire des médicaments génériques. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/repertoire-des-medicaments-generiques>
24. Document d'accompagnement à la substitution du traitement à base de lévothyroxine [Internet]. [cité 15 janv 2025]. Disponible sur:

https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/document_d_accompagnement_euthyrox__maj_juillet_2024.pdf

25. CNOP [Internet]. [cité 14 janv 2025]. Droit de substitution générique en officine. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/droit-de-substitution-generique-en-officine>
26. l'Evergreening [Internet]. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: https://controverses.minesparis.psl.eu/public/promo13/promo13_G7/www.controverses-minesparistech-2.fr/_groupe7/onglet4.html?utm_source
27. Maréchal S. Les implications juridiques de la violation de brevet dans l'industrie pharmaceutique [Internet]. Avocats Pro. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.avocatspro.fr/les-implications-juridiques-de-la-violation-de-brevet-dans-lindustrie-pharmaceutique/>
28. Yacoub N, Laperche B. Stratégies des grandes firmes pharmaceutiques face aux médicaments génériques: Accumulation vs valorisation du capital-savoir. *Innovations*. 18 juin 2010;32(2):81-107.
29. « L'Automédication : Un Levier de Développement pour l'Industrie Pharmaceutique en France – docudoo [Internet]. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://docudoo.com/product/lautomedication-un-levier-de-developpement-pour-lindustrie-pharmaceutique-en-france/>
30. VIDAL [Internet]. [cité 17 janv 2025]. Pénurie de médicaments : quels risques pour les patients ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29921-penurie-de-medicaments-quels-risques-pour-les-patients.html>
31. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles [Internet]. [cité 17 janv 2025]. La fixation des prix et du taux de remboursement. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
32. Tillement JP, Bertrand D, Lechat P. Rapport 23-18. Pénuries de médicaments, stocks de sécurité, indépendance nationale et législation de l'Union européenne. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 déc 2023;207(9):1165-78.

Auteur : Tariq MUJEEB

Titre : Médicaments génériques : les défis de la substitution pharmaceutique en France

Directeur de thèse : Etienne CHATELUT

LIEU DE SOUTENANCE : Faculté de santé : département des Sciences Pharmaceutiques, 35 Chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse

DATE DE SOUTENANCE : 24 Février 2025

Résumé en français

Titre : Médicaments génériques : les défis de la substitution pharmaceutique en France

Cette thèse explore les enjeux de la substitution des médicaments génériques en France. Dans un premier temps, sont définis les génériques, leur cadre réglementaire et leur importance croissante pour la réduction des coûts de santé. Ensuite, sont examinées les questions de bioéquivalence, notamment les défis posés par la bioéquivalence intergénérique. Enfin, la thèse analyse les difficultés de substitution pour les pharmaciens et la perception des patients, ainsi que les tensions entre l'industrie pharmaceutique et la Sécurité sociale avec une attention particulière sur la pénurie médicamenteuse. À travers ces thématiques, la thèse propose une réflexion sur l'avenir des génériques dans le système de santé français.

English resume

Title: "Generics drugs: The Challenges of Pharmaceutical Substitution in France"

This thesis explores the challenges of generic drug substitution in France. It begins by defining generics, their regulatory framework, and their growing importance in reducing healthcare costs. It then addresses bioequivalence issues, particularly the difficulties related to intergeneric bioequivalence. Finally, the thesis discusses the impact of substitution on pharmacists, patient perceptions, and tensions between the pharmaceutical industry and the national health system, with a focus on drug shortages. These themes provide insight into the future role of generics in the French healthcare system.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : PHARMACIE

ADMINISTRATIVE DISCIPLINE : PHARMACY

MOTS-CLÉS : Générique, Substitution pharmaceutique, Bioéquivalence, Industrie pharmaceutique, Réglementation des médicaments, Coûts de santé, Sécurité sociale, Pharmacovigilance, Pénurie médicamenteuse, Perception des patients
