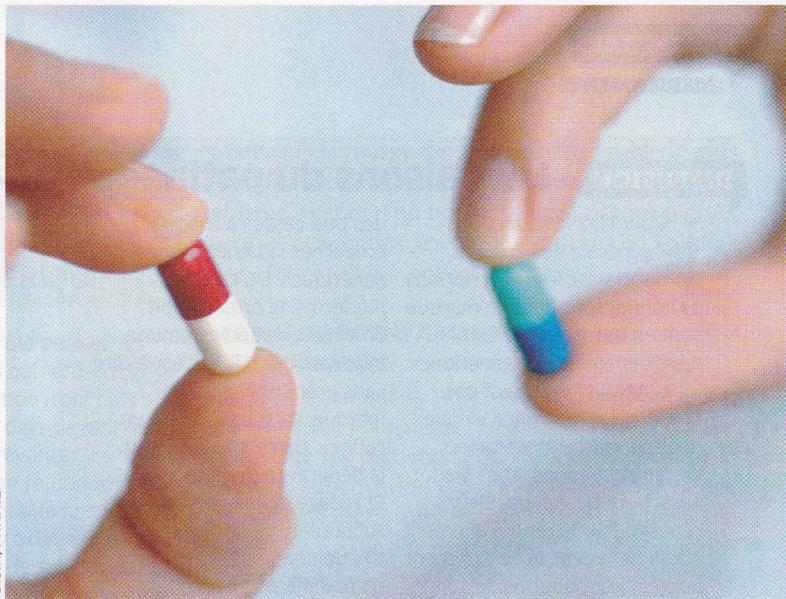


Selon un sondage récent, 57% à peine des Français font confiance aux médicaments génériques, contre 62% il y a un an. Cette piètre opinion s'est confirmée par une baisse des ventes de 3% en volume en 2011. Le point sur ces molécules controversées.

VOISIN/PHANIE



MÉDICAMENTS

Les génériques dans le détail

ANNE-SOPHIE STAMANE

QU'EST-CE QU'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE ?

Un médicament générique est la copie d'un médicament de marque, appelé princeps. Il débarque sur le marché une fois que le brevet du princeps a expiré, soit 10 à 15 ans après le début de la commercialisation. Il peut être une copie conforme, surtout s'il est vendu par le laboratoire détenteur du princeps. Mais pas forcément. Car si le générique contient le même principe actif, et dans la même quantité, les excipients, ingrédients qui véhiculent le médicament dans l'organisme, sont souvent différents. Ce qui peut poser problème, certains étant dits « à effet notoire ».

L'arrivée du générique fait baisser le prix du médicament de marque

Allergies, soucis digestifs, réactions cutanées peuvent être observées chez les personnes sensibles. Mais des excipients à effet notoire entrent aussi dans la composition des princeps. La forme, le goût et la couleur des génériques sont également susceptibles de varier par rapport au princeps.

POURQUOI PRIVILÉGIER LES GÉNÉRIQUES ?

Le prix des génériques est l'unique raison qui justifie leur promotion. Il est fixé réglementairement par rapport à celui du princeps. Depuis le 1^{er} janvier 2012, les génériques remboursables qui arrivent sur le marché sont 60% moins chers que le médicament de référence. C'est, dans un contexte de déficit chronique, autant de gagné pour l'assurance

maladie. Depuis 2002, les génériques ont entraîné une économie de 10 milliards d'euros, dont 1,3 milliard en 2010 et 1,4 milliard en 2011.

La différence de prix est toutefois minorée. Car le Comité économique des produits de santé (CEPS), qui fixe les prix des médicaments remboursables, dévalue de 20% le prix du princeps à l'arrivée du générique. Les laboratoires appliquent aussi leur propre stratégie, notamment quand la molécule est soumise au tarif forfaitaire de responsabilité (TFR), dispositif de remboursement sur la base du prix du générique. Dans ce cas, il est fréquent que le laboratoire d'origine aligne son prix sur celui du générique. C'est pourquoi, constatant des prix identiques, de nombreux patients, à qui on a vanté les vertus économiques du générique, se demandent où est l'intérêt ! Cette façon de faire des laboratoires n'est que l'illustration du prix anormalement élevé de leurs princeps.

L'EFFICACITÉ EST-ELLE LA MÊME ?

Qu'un générique contienne le même principe actif que son princeps, en quantité strictement identique, ne suffit pas à garantir une efficacité analogue. En effet, les excipients du générique, s'ils sont différents, peuvent modifier la façon dont le principe actif se comporte dans l'organisme. C'est pourquoi, pour obtenir le feu vert des autorités sanitaires, le fabricant est tenu de prouver que son générique a la même biodisponibilité que le princeps, c'est-à-dire que le principe actif se propage de la même façon dans le sang.

Deux conditions sont à remplir. D'une part, le principe actif doit atteindre la même concentration maximale dans le sang que le princeps, dans le même délai. D'autre part, la durée et le niveau de diffusion dans le sang doivent être similaires. C'est lors de tests précis que cette comparaison entre générique et princeps est effectuée. Au moins douze hommes âgés de 18 à 55 ans, non-fumeurs >>>

Pour l'Igas (Inspection générale des affaires sociales), les prescriptions à l'hôpital sous nom de marque sont un des freins au développement des génériques: les généralistes n'osent pas modifier l'ordonnance initiale des spécialistes hospitaliers. Les stratégies des labos y sont aussi pour beaucoup. Elles reposent sur le renouvellement abusif de brevet, le dénigrement auprès des médecins ou sur

des prix cassés à l'hôpital pour empêcher la pénétration des génériques. Du côté des médecins, la prescription en dénomination commune internationale (DCI), c'est-à-dire sans préciser le nom de marque, n'est pas encore un réflexe. Or, cela favoriserait la délivrance des génériques. Et l'usage de la mention « non substituable » sur l'ordonnance, à la demande ou non du patient, n'arrange rien.

P. TURPIN/PHOTONSTOP



Le générique est aussi efficace que le médicament de marque.

et sans problème de santé, prennent d'abord le princeps; après des prises de sang, la courbe de diffusion du principe actif est tracée et le pic de concentration relevé. Une biodisponibilité moyenne peut ainsi être établie. Une fois leur organisme débarrassé de toute trace du princeps, les mêmes personnes prennent le générique. Les mesures sont de nouveau réalisées, la moyenne calculée. Les résultats du générique et du princeps sont confrontés. La réglementation n'autorise la commercialisation du médicament générique que si

son profil de diffusion est extrêmement proche de celui du princeps, et, en plus, si la marge d'erreur, estimée pour tenir compte des variations individuelles d'absorption,

s'inscrit dans un intervalle - 20%/+ 25 % par rapport à la biodisponibilité du princeps. Cela signifie que pour 90 % des personnes qui prendront le générique, une biodisponibilité de 80 à 125 % de celle du princeps est garantie, mais elle sera le plus souvent autour de 100 %.

QUE PENSER DE LA VARIATION DE BIODISPONIBILITÉ ?

L'écart de biodisponibilité entre un médicament générique et un princeps admis par la réglementation (- 20%/+ 25 %) paraît considérable. Les opposants aux génériques ont tendance à en tirer la conclusion, un peu hâtive, qu'un générique peut contenir jusqu'à 20 % de principe actif en moins ou jusqu'à 25 % en plus. Ce qui engendrerait un risque pour la santé. C'est faux. En réalité, cette tolérance concerne la marge d'erreur. Et depuis que cette règle existe, il n'y a pas eu d'alerte de surdosage ou de sous-dosage, ni d'études démontrant une perte d'efficacité sur le plan clinique. Il faut dire aussi que les fabricants de génériques sont loin de la marge de manœuvre que leur laisse la loi. Pour preuve, en exhumant plus de 2000 tests

de biodisponibilité, la Food and Drug Administration, l'autorité de surveillance des médicaments aux États-Unis, a constaté qu'en pratique la biodisponibilité des génériques variait de moins de 10 % par rapport à celle des princeps. « *Un écart proche des différences de biodisponibilité qu'on retrouve entre deux lots d'un même princeps* », souligne Pascale Lainé-Cessac, pharmacologue au centre hospitalier universitaire d'Angers.

Toutefois, dans le cas de l'épilepsie, des maladies de la thyroïde ou des greffes d'organes, où l'équilibre du traitement est fragile, le passage au générique doit se faire avec prudence.

LES GÉNÉRIQUES ONT-ILS FAIT LEURS PREUVES ?

Comme les médicaments princeps, les médicaments génériques doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Ils sont en général dispensés de tests précliniques et cliniques, car l'efficacité et la toxicité du principe actif ont déjà été évaluées par le laboratoire qui l'a commercialisé le premier. En revanche, les fabricants de génériques doivent prouver la bioéquivalence de leur produit avec le princeps (voir ci-dessus), et des essais de dissolution *in vitro*, dans différents milieux, sont en plus exigés. Bien entendu, les divers lieux de production, ainsi que les documents attestant de la qualité de la fabrication font partie intégrante du dossier.

CERTAINS GÉNÉRIQUES SONT-ILS PLUS CHERS QUE LES PRINCEPS ?

Sur les forums des sites Internet médicaux, les opposants aux médicaments génériques multiplient les exemples de princeps moins chers que leurs copies. Ces raisonnements ne tiennent pas car ils comparent des formes différentes d'une même molécule. Ainsi, le phloroglucinol orodispersible serait, selon une rumeur persistante, plus cher que la version originale, le Spasfon. Soit 2,32 € la boîte de 10 contre 2,95 € la boîte de

Un générique doit obtenir une autorisation de mise sur le marché

30 comprimés de Spasfon. Sauf que le Spasfon, comprimé à avaler, n'a, pour le moment, pas de générique. Le phloriglucinol orodispersible, qui fond sous la langue, est le générique du Spasfon Lyoc, donc le prix est exactement le même.

LA QUALITÉ DE FABRICATION EST-ELLE BONNE ?

80% des principes actifs qui servent à fabriquer les médicaments commercialisés en France viennent d'Asie, c'est-à-dire de Chine ou d'Inde. « *Ce taux englobe les princeps, mais ce sont les génériques qui tirent le chiffre vers le haut* », note David Simonnet, président d'Axyntis, groupe dont la division pharmaceutique est implantée en France. Même si le produit est ensuite « assemblé » et conditionné en Europe, les ingrédients des génériques, comme de nombreux princeps, ont fait un long voyage avant d'arriver jusqu'à nous. L'Inspection générale des affaires sociales (Igas), dans son rapport sur la politique française du générique, recommande d'ailleurs d'inscrire sur les boîtes de médicaments le lieu de fabrication et de conditionnement.

Les usines asiatiques sont-elles totalement fiables ? Respectent-elles les bonnes pratiques de fabrication européennes ? Sont-elles l'objet de contrôles réguliers et suffisamment poussés ? Le récent rapport de l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM) se veut rassurant : jusqu'à présent, aucun incident grave relatif à la qualité de fabrication des génériques n'est à déplorer. Les contrôles sur le produit fini et sur les matières premières ont montré des taux de conformité comparables aux princeps. L'inspection des sites, qui se fait en coopération avec les autorités d'autres pays, afin d'élargir le nombre d'usines contrôlées, a donné des résultats satisfaisants. Les fabricants de génériques, avant d'utiliser les lots de principes actifs qu'ils reçoivent, en vérifient aussi la qualité. L'ANSM contrôle également les essais de bioéquivalence, réalisés aux États-Unis, en Afrique du Sud et, de plus en plus, en Inde. C'est sur ce

DERNIÈRE MESURE

TIERS PAYANT CONTRE GÉNÉRIQUE

Depuis l'été dernier, les patients qui refusent la substitution n'ont plus droit au tiers payant : ils doivent avancer les frais et se faire rembourser en envoyant une feuille de soins. Il y a des exceptions. Le refus de substitution pour les traitements de la thyroïde, pour le Cellcept (utilisé pour éviter le rejet de greffe d'organe) et pour les antiépileptiques ne peut pas être pénalisé, de même que la mention « non substituable » portée par le médecin sur l'ordonnance, à la main, en toutes lettres et devant chacune des lignes concernées.

point que la marge de progression semble la plus grande, selon l'Igas. Qui, sans céder au catastrophisme, verrait d'un bon œil une vigilance accrue, car des anomalies graves, conduisant à l'annulation des résultats, ont été relevées.

LES PHARMACIENS GAGNENT-ILS PLUS D'ARGENT ?

Afin de favoriser la progression des génériques, les autorités françaises ont pris le parti de s'appuyer sur les pharmaciens, en leur accordant le droit de substitution dès 1999. Mais pour que le dispositif fonctionne, encore fallait-il que les officines ne soient pas perdantes. Or, leur rémunération étant en grande partie indexée sur le prix des médicaments, elles n'avaient aucun intérêt à vendre les génériques, beaucoup moins chers. C'est pourquoi un mécanisme permet aux pharmaciens, quand ils délivrent des génériques, de gagner la même marge que s'ils vendaient des princeps. À cet avantage indéniable s'ajoutent les remises que leur accordent les fabricants de génériques, engagés dans une concurrence féroce. Les pharmaciens ont donc un intérêt certain à préférer les génériques aux princeps.

LES GÉNÉRIQUES SONT DONC SANS RISQUES ?

Sur le plan de l'efficacité et de la qualité de fabrication, il n'y a pour l'heure pas de raisons de s'inquiéter. Mais la mondialisation aidant, les intervenants se multiplient dans la chaîne de fabrication, et les autorités sanitaires ont tout intérêt à suivre

Les ingrédients des médicaments viennent plus souvent d'Asie

de près le circuit de plus en plus fragmenté du médicament. Cette recommandation concerne tout autant les génériques que les médicaments de marque.

Les personnes qui se savent sensibles à l'un ou l'autre des excipients à effet notoire répertoriés par l'ANSM doivent faire attention, et prévenir leur médecin et leur pharmacien. Là encore, ces précautions valent également avec les princeps. « *Le véritable risque se situe plutôt dans l'usage des médicaments génériques* », souligne Yves Juillet, président de l'Académie de pharmacie. Les génériques ont souvent un aspect différent du princeps, ce qui peut entraîner une confusion et des erreurs, notamment chez les personnes âgées. Les fabricants peuvent pourtant, depuis peu, copier la couleur et la forme du médicament original. Les changements intempestifs de génériques par les pharmaciens en fonction de leurs arrivages ne facilitent pas non plus les choses ! Une étude de l'assurance maladie a montré que, pour 2 à 7% des plus de 75 ans, trois marques de génériques différentes ont été données en un an, et dans la même pharmacie. ♦

PRIX DES GÉNÉRIQUES Bien trop chers !

L'assurance maladie est formelle. En France, les médicaments génériques sont bien plus chers que dans huit pays européens voisins. Une unité standard de générique (un cachet) coûte, en moyenne, 15 centimes, contre 7 centimes en Angleterre et aux Pays-Bas. Si on restreint à trois groupes de génériques très consommés, les statines (cholestérol), les IPP (digestion) et les IEC (hypertension), la

France arrive encore en tête. Ces écarts s'expliquent par une hausse du coût moyen entre 2007 et 2011, alors qu'il était stable en Italie, Allemagne et Norvège, et en recul en Grande-Bretagne et aux Pays-Bas. Ces chiffres montrent l'efficacité de la mise en concurrence entre fabricants de génériques et du remboursement sur la base du prix le plus bas, qui se pratiquent en Allemagne et aux Pays-Bas.