



Les génériques : une vraie copie ou une mauvaise contrefaçon ?

Il y a quelques jours, un de mes patients, insuffisant cardiaque stable jusque-là, me dit que depuis que son pharmacien lui a donné du ramipril sous une forme générique, il se sent plus essoufflé. Retour au produit de marque (produit princeps) et disparition des symptômes. Encore une fois ! Encore une fois la suspicion d'un effet moindre du générique que du produit de marque habituellement prescrit ! Sans parler des nombreuses anecdotes d'effets secondaires apparus sous génériques et inexistantes avec le produit princeps. Faut-il se résoudre à considérer les patients comme psychologiquement fragiles au point de somatiser leurs inquiétudes lors du passage au générique ? Ou bien doit-on se poser la question de l'efficacité de ces produits génériques quitte à déclencher une levée de boucliers de la part de nos tutelles ?

Un générique ou des génériques ?

Le générique nous est présenté comme la copie identique ou équivalente du produit princeps, c'est-à-dire du produit de marque qui a largement fait ses preuves depuis les études chez l'animal jusqu'aux grandes études randomisées afin de pouvoir passer les multiples barrières de l'AMM. Au final, beaucoup d'argent dépensé par l'industriel, un bénéfice vital et/ou fonctionnel prouvé pour les patients et beaucoup d'économies de santé grâce à la réduction des hospitalisations, entre autres bénéfices. Pourtant, le caractère identique ou équivalent du générique n'est pas tout à fait vrai. En fait, il existe trois types de génériques :

- le générique « copie », même molécule, même quantité, même forme galénique, même excipient et souvent même fabricant ;
- le générique « essentiellement similaire » où l'excipient change, mais pas le principe actif ni la forme galénique et qui doit être bioéquivalent à l'original ;
- le générique « assimilable » où la forme galénique change (exemple : gélule à la place de comprimé) et où la forme chimique du principe actif change souvent aussi (exemple : sel au lieu de base).

Pour reprendre notre exemple, le générique du ramipril peut être délivré sous forme de comprimé, sécable ou non (16 produits différents disponibles en France !), associé à un excipient à effet notoire (lactose) la plupart du temps, ou sous forme de gélule (18 produits différents disponibles en France !), parfois associé à divers excipients à effet notoire (E110, E122, E124).

Quelles preuves pour quels génériques ?

Ne parlons pas de la vraie copie, plutôt rare et qui ne devrait poser aucun problème. Le générique essentiellement similaire doit être bioéquivalent. Cela veut dire que la firme qui le commercialise doit démontrer que les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont identiques à

celles du produit copié. Cette bioéquivalence n'est jamais démontrée dans les conditions pathologiques de prescription. De plus, les génériques sont donnés à des patients souvent âgés, polymédiqués, sans que l'on connaisse les risques d'interaction de ces produits « similaires ». Sans parler des effets secondaires propres à l'excipient qui a changé et dont on ne peut avoir idée dans la mesure où, contrairement au produit de marque commercialisé, le générique n'a pas été testé sur de grandes populations de patients, ni même d'ailleurs sur une population quelconque ! Quant au générique « assimilable », avec une galénique et une formule chimique différentes, on demeure coi face au faible niveau de preuve requis comparé à celui exigé pour qu'un produit tel que le métoprolol soit autorisé dans son nouveau concept galénique à libération prolongée, alors que le produit était utilisé depuis des décennies dans sa forme simple. À l'ensemble de ces remarques, il faut ajouter que montrer une bioéquivalence chez un sujet sain (ou pire, chez l'animal) ne permet pas avec certitude de présager du maintien d'une efficacité au long cours dans le cadre d'un traitement chronique chez un patient, notamment pour tous les produits, tels que le ramipril de notre exemple, prescrits pour réduire la morbi-mortalité, critère d'évaluation extrêmement difficile à appréhender quotidiennement pour un clinicien, par rapport aux produits traitant des maladies aiguës où une éventuelle inefficacité est plus aisée à constater. Pour compléter cette liste de remarques certes « économiquement incorrectes », mais réalistes sur la « pseudo-bioéquivalence » requise, il faut ajouter la provenance du produit où un doute sur sa qualité de fabrication peut sourdre s'il est fabriqué dans certains pays étrangers (pays de l'Est, Chine...). Sans aller jusqu'à soupçonner des contrefaçons qui, on ose l'espérer, ne doivent pas exister, on peut craindre que les malfaçons qui ont touché le milieu du jouet récemment soient possibles pour le médicament avec des conséquences au moins aussi graves !

Quel prescripteur pour quelle responsabilité ?

Les génériques ne sont donc pas si sûrs que cela. Ils induisent en plus des complications liées au système de prescription. Le médecin est contraint de prescrire un quota de génériques parmi l'ensemble de ses prescriptions au risque de se voir gourmander plus ou moins vertement. Cette prescription, qui au final peut-être s'avérer délétère pour le patient, se fait toujours sous son unique responsabilité, les tutelles se retranchant derrière le fait que le médecin a la possibilité de maintenir le produit de marque en portant sur l'ordonnance la mention « non substituable » pour s'assurer de sa délivrance. Et que dire des contraintes exercées sur les médecins de certains établissements de santé afin qu'ils assument un taux minimal imposé et constamment croissant de



Corbis

prescriptions en génériques en menaçant l'établissement de sanctions financières graves en cas de non-obéissance ? Quant au pharmacien qui a la possibilité (et semble-t-il le devoir !) de proposer un générique au patient qui peut alors difficilement refuser sans en assumer une contrepartie pécuniaire, sa motivation est plus sujette à débat. Cette responsabilité du pharmacien existe depuis la fin des années 90, mais s'est avérée au début peu efficace. La mesure a gagné en importance à partir du moment où le pharmacien a été intéressé financièrement à la vente des génériques grâce à sa marge bénéficiaire. Bien sûr, loin de moi l'idée de chercher à déconsidérer cette profession très respectable (j'ai plein d'amis pharmaciens !), mais c'est un fait. Et cela se traduit en pratique quotidienne par des patients auxquels le pharmacien propose un générique. Le patient (surtout le patient âgé) se trouve perturbé par la dénomination du produit et il s'attache à la couleur de la boîte ou à l'aspect du comprimé. Quel n'est pas son désarroi lorsqu'au renouvellement ultérieur (pour peu que cela ne soit pas le suivant immédiat !), le générique proposé diffère du premier en raison du pouvoir attractif d'une meilleure marge bénéficiaire chez un autre fabricant. C'est vrai, ce n'est pas toujours ainsi, et la plupart des pharmaciens s'astreignent à respecter le choix initial du générique par souci du patient. Mais pas tous ! Et les équipes qui prennent en charge des patients chroniques en tentant de les éduquer se trouvent alors confrontées à une difficulté supplémentaire pour des pathologies chroniques telles que

l'insuffisance cardiaque où la liste de médicaments sur l'ordonnance est longue. On voit alors survenir le lot de complications auxquelles on pouvait s'attendre avec ces pratiques : erreurs de prises médicamenteuses, altération de l'observance, mélange de plusieurs produits identiques, mais que les patients n'identifient pas, etc. Le corollaire de cela se traduit au final par des frais médicaux supplémentaires, voire des hospitalisations avec un excès de coût qu'on imagine très bien.

Quelles économies grâce aux génériques ?

Le prix des génériques étant en moyenne inférieur de 40 % à celui des médicaments de marque (mais pas toujours !), leur utilisation a permis d'économiser près d'un milliard d'euros en 2006. Dans le contexte actuel, on ne peut bien sûr qu'être sensible à cet argument. Toutefois, cette économie ne prend en compte que la réduction du remboursement global liée au moindre coût des produits génériques. Cela n'intègre pas les nombreux effets collatéraux que je viens de détailler. Une prise en compte économique globale de la stratégie de prescription des génériques devrait être effectuée pour une meilleure approche du bénéfice réel que l'on est en droit d'attendre. Et que dire du récent article paru dans *le Monde* (24/10/2007) qui établit que la France ne tire qu'un profit minimal de ses génériques. Faut-il s'en inquiéter ou finalement s'en réjouir ?

Ce qui est certain, c'est que la prescription du générique n'est motivée que par le gain financier escompté et non par le bien-être du patient. Comme il ne s'agit que de faire des économies sur le dos du patient sans lui offrir toutes les garanties démontrées par le médicament princeps, une évaluation économique précise du rapport bénéfice/risque s'impose urgemment !

Quelle attitude pour les génériques ?

Finalement, pour mon patient, j'ai fait comme tous mes confrères face à ce problème et comme toujours en cette circonstance, j'ai écrit les mots magiques sur l'ordonnance : « Non substituable ». Mais cette fois, je n'ai pas été très fier. Parce que pour un patient qui prendra le médicament dont je suis sûr de l'efficacité et que j'avais réussi à prescrire à la forte posologie recommandée mais souvent peu atteinte, j'ai imaginé les dizaines d'autres qui reçoivent peut-être un produit moins efficace. Le jour où j'en verrai un mourir, je me demanderai s'il n'aurait pas vécu plus longtemps avec le produit de marque et si, finalement, ma responsabilité n'est pas engagée. Ne soyons pas pessimistes, nos instances savent ce qu'elles font !... Mais quand même. ■



Pour toute correspondance avec l'auteur :

y.juilliere@chu-nancy.fr