

Yohan EL-HAIK  
CEIP-Addictovigilance  
Unité de Pharmacologie Clinique  
Hôpital La Timone, CHU Marseille, APMH  
264 rue Saint Pierre  
13385 MARSEILLE Cedex 05

# **UTILISATION DES GENERIQUES AU LONG COURS : CAS PARTICULIER DE LA BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE DANS LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES.**

Yohan EL-HAIK

----

Master 2<sup>ème</sup> année de Santé Publique  
Responsable du Master : Roland SAMBUC  
Parcours 2 : Prévention et éducation à la santé  
Responsable du Parcours : Xavier THIRION

Mémoire présenté le 15 Septembre 2010

**Membres du jury :**

Nathalie MERLE  
Nicolas TANTI-HARDOUIN  
Xavier THIRION



## **REMERCIEMENTS**

Avant tout, je tiens à remercier le laboratoire de Santé Publique de la faculté de Médecine de Marseille dirigé par Monsieur Roland Sambuc, et Monsieur Xavier Thirion, le responsable de ce parcours, pour m'avoir permis de l'intégrer.

Merci également au Docteur Joëlle Micaléff pour son accueil chaleureux, ainsi qu'au Dr Elisabeth Frauger, et Christophe Moracchini pour leur formation, leurs précieux conseils et leur écoute attentive. Je tiens également à exprimer ma reconnaissance envers toute l'équipe du CEIP et de Pharmacologie Clinique : Aurore, Lydie, Sandra, Vanessa, Yvette...

Un grand merci à l'équipe du Bus 31/32 pour leur accueil et leur disponibilité ainsi que pour leur implication et leur intérêt pour ce travail. Leur attitude bienveillante et leur disponibilité à mon égard ont été d'un grand soutien.

A toutes les personnes interrogées au cours de ce travail, qui ont pris sur leur temps pour m'écouter et m'aider.

Je tiens à rendre compte de ma profonde gratitude envers mes chers parents, ma famille et ma fiancée qui m'ont toujours encouragé et soutenu dans toutes mes entreprises.

Je n'oublie pas mes camarades de promotion qui me permettront de garder de très bons souvenirs de mes études.

## **LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS**

AAN : American Academy of Neurology

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire aux Produits de Santé

AM : Assurance Maladie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARS : Agence Régionale de Santé

BHD : Buprénorphine Haut Dosage

CA : Chiffre d’Affaire

CEIP : Centre d’Evaluation et d’Information sur la Pharmacodépendance

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNAM : Caisse Nationale d’Assurance Maladie

CPAM : Caisse Primaire d’Assurance Maladie

CSAPA : Centres de Soins d’Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CSST : Centre de Soins spécialisés aux Toxicomanes

EEN: Excipient à Effet Notoire

HAS: Haute Autorité de Santé

MSO: Médicaments de Substitution aux Opiacés

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

TSO: Traitements de Substitution aux Opiacés

# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

## PRESENTATION DU LIEU DE STAGE

## PARTIE I GÉNÉRIQUES ET TRAITEMENTS AU LONG COURS

### 1. Les médicaments génériques dans les traitements au long cours : situation et polémiques. 1

1.1 Historique et définitions des médicaments génériques.....	1
1.2 Un contexte économique encourageant.....	2
1.3 Un taux différent selon les molécules.....	3
1.4 Les craintes liées à leur utilisation.....	4
1.4.1 Qualité pharmaceutique.....	4
1.4.2 Bioéquivalence.....	5
1.4.3 Cas des traitements chroniques et des médicaments à marge thérapeutique étroite.....	6

### 2. Les Génériques du Subutex®..... 8

2.1 La buprénorphine haut Dosage.....	8
2.1.1 Présentation.....	8
2.1.2 Propriétés.....	9
2.1.3 Indications et cadre de délivrance.....	9
2.1.4 Effets et interactions.....	10
2.2 Une molécule particulière.....	10
2.2.1 Un traitement sensible utilisé sur le long terme.....	10
2.2.2 Une population particulière.....	11
2.2.3 Excipients.....	11
2.2.4 Mésusages.....	12

## **PARTIE II MATERIEL ET METHODE, RESULTATS ET ANALYSE**

<b>1. Objectif.....</b>	<b>13</b>
<b>2. Matériel et Méthode.....</b>	<b>13</b>
2.1 La méthode.....	13
2.2 Les modalités de l'échantillonnage.....	14
2.3 Prise en contact.....	15
2.4 Les lieux d'accueil.....	15
2.5 Les entretiens.....	16
2.6 Les guides d'entretien.....	17
2.6.1 Versant Acteurs de Santé.....	17
2.6.2 Versant Patients.....	17
2.7 Méthode d'analyse des données.....	17
<b>3. Résultats et Analyse.....</b>	<b>18</b>
3.1 Données générales sur les entretiens.....	18
3.2 Présentation des populations.....	18
3.3 Données du discours des acteurs de santé.....	19
3.4 Données du discours des patients.....	28

## **PARTIE III DISCUSSION**

<b>1. Les limites de l'étude.....</b>	<b>32</b>
1.1 Limites liées au choix de la méthodologie qualitative.....	33
1.1.1 Les limites liées à la constitution de l'échantillon.....	33
1.1.2 Les limites liées à la méthodologie d'entretien.....	33
1.2 Les limites liées à la méthodologie d'analyse.....	34

<b>2. Discussion à propos des représentations des soignants et des patients.....</b>	<b>35</b>
2.1 Discussion à propos de la perception des molécules génériques du Subutex® auprès des soignants et de la place qu'ils occupent au sein des TSO.....	35
2.2 Discussion sur les visions et pratiques des patients.....	39
 <b>3. Perspectives et Mesures proposées dans le champ de l'éducation à la santé et de la Santé Publique dans le champ des TSO génériques.....</b>	<b>42</b>
3.1 Former et informer les professionnels de santé.....	43
3.2 Etablir un contrat de bon usage de la Buprénorphine générique.....	43
3.3 Le rôle des différentes professions dans la délivrance de la spécialité générique.....	43
3.4 Actions à développer en faveur des génériques.....	45
3.5 Cas du princeps qui reste non substituable.....	47
 <b>CONCLUSION.....</b>	<b>48</b>
 <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	
 <b>ANNEXES.....</b>	

## **INTRODUCTION**

Mis sur le marché en France à partir de 1995, les médicaments génériques n'ont cessé de se développer ; cet essor a été confirmé par le droit de substitution accordé aux pharmaciens en 1999.

En 2009, 82,5 % des médicaments toutes classes confondues délivrés en ville étaient des génériques, ils sont désormais incontournables et présents dans presque toutes les classes thérapeutiques.

Pourtant, le taux des Médicaments de Substitution aux Opiacés et, particulièrement celui la buprénorphine interpelle : il n'est que de 31,8% <sup>[a]</sup> en 2008 sur le marché français.

Si ces génériques semblent bien acceptés dans le cadre de traitements courts ou de pathologies non spécifiques, il n'en est pas de même pour leur intégration dans des pathologies précises, chroniques, ou utilisant certaines classes médicamenteuses particulières à marge thérapeutique étroite (Epilepsie, troubles thyroïdiens, immunosuppresseurs...).

Actuellement au cœur de nombreux débats et critiques, ils éveillent souvent méfiance et scepticisme de la part de certains professionnels de santé et patients.

**Quels facteurs peuvent expliquer la faible utilisation de la BHD dans le cadre d'un traitement de substitution aux opiacés et quels regards acteurs de santé et patients portent-ils sur ces médicaments ?**

**Quels sont les nouvelles interrogations soulevées et leurs impacts ? Quelles solutions sont à proposer dans le champ de l'éducation à la santé ?**

Après avoir pris connaissance des études existantes sur les génériques utilisés dans des traitements particuliers, nous essaierons de comprendre les raisons expliquant la faible utilisation de la buprénorphine sous forme générique, hypothèses qui seront appuyées par les témoignages des différents acteurs sur le terrain.

Ainsi, à partir des données recueillies et grâce aux différents entretiens, il s'agira de réfléchir aux améliorations et solutions à apporter dans le cadre de l'éducation thérapeutique.

## Présentation du lieu de stage : CEIP/OPPIDUM

Le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Marseille fait partie d'un réseau national de centres spécialisés (13 centre en 2010 sur le territoire national) en pharmacologie, toxicologie ou épidémiologie, dont un des rôles est d'évaluer le potentiel de dépendance et d'abus des substances psychoactives médicamenteuses ou non.

Le recueil de ces cas de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances psychoactives fait l'objet d'une évaluation grâce à des outils adaptés.

Au sein du CEIP de Marseille, un outil pharmaco épidémiologique particulier a été développé : le programme d'**O**bservation des **P**roduits **P**sychotropes **I**llicites ou **D**étournés de leur **U**tilisation **M**édicamenteuse (OPPIDUM).

Ce programme, a été mis en place en 1990 à l'initiative du Pr Jacqueline Jouglard et du Pr San Marco dans le but d'obtenir des informations auprès des patients pharmacodépendants fréquentant des structures de soins.

Il fournit ainsi une évolution de la consommation des psychotropes et permet d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits, de nouvelles voies d'administration ou sur des associations de substances potentiellement dangereuses.

Aujourd'hui, il est intégré au sein de l'unité de pharmacologie clinique du CHU La Timone et il est placé sous la responsabilité du Dr Micallef. Son bon fonctionnement et sa gestion sont assurés par le Dr Frauger.

Il m'a été suggéré dans le cadre de mon stage, un thème qui devait à la fois faire le lien entre mes études pharmaceutiques, le Master Prévention et Education à la Santé, et le domaine de compétence du CEIP.

Il a finalement été retenu une étude de terrain dont l'objectif était d'étudier la place et la perception de la Buprénorphine générique auprès de professionnels et de patients, dans une optique d'éducation à la santé et de santé publique.



## PARTIE I GÉNÉRIQUES ET TRAITEMENTS AU LONG COURS.

### 1. Les médicaments génériques dans les traitements au long cours à l'origine de nombreuses polémiques.

#### 1.1 Historique et définitions des médicaments génériques.

Présents depuis 1995, les médicaments génériques sont longtemps restés isolés, et non utilisés par les Français.

Ils étaient alors définis comme une « **copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles notamment par la chute des brevets dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection.** »<sup>[1]</sup> Les firmes pharmaceutiques y étaient d'ailleurs largement hostiles, et prêtaient à ces « nouveaux fabricants » la volonté de détruire la recherche et l'innovation pharmaceutique en diminuant considérablement leurs marges bénéficiaires.

En 1996, une nouvelle définition s'impose : « est générique d'une spécialité une autre spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec l'autre spécialité a été démontrée par les études de biodisponibilité appropriées »<sup>[2]</sup>

En 1997, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire aux Produits de Santé (AFSSAPS) crée un répertoire qui liste les médicaments génériques.

En 1998, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) adresse au corps médical une liste de 224 médicaments avec leurs génériques dans le but d'engager des économies en matière de santé.

C'est à partir de 1999, date à laquelle les pharmaciens obtiennent le **droit de substitution** que les génériques vont vraiment commencer à s'implanter sur le territoire. Le droit de substitution s'applique sauf mention contraire du médecin, et du fait, les marges étant plus intéressantes pour les pharmaciens, ces molécules vont alors connaître un véritable essor avec une réelle augmentation de la délivrance de médicaments génériques.

La loi de 2004 vient compléter la définition des génériques en stipulant que « **les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés**

**d'un principe actif sont considérés comme un même principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité »** <sup>[3]</sup>

Cette loi a également pour objectif de proposer une parade aux laboratoires qui mettraient sur le marché des molécules différentes (dosages, formes galéniques) dans l'unique but de freiner le développement des génériques.

## 1.2 Un contexte économique encourageant

Les médicaments prescrits et remboursés constituent une part très importante des dépenses de santé (environ 20%). En 2009, les médicaments génériques représentent 82,5% des médicaments du répertoire délivrés en ville, score obtenu principalement grâce à l'implication des pharmaciens dans le développement du générique.

Ce taux a généré plus d'un milliard d'économie pour l'Assurance Maladie en 2009 contre 905 millions en 2008. La progression du marché des génériques atteint aujourd'hui plus de 23,1 % des boîtes (**Annexe 1**) (presque une boîte sur quatre délivrée est un générique). On peut ajouter à cette économie générée par la substitution, les baisses des prix des princeps qui surviennent dès que les molécules génériquées apparaissent sur le marché.

Si, depuis 2006, les économies étaient en partie liées à la généralisation du dispositif tiers-payant contre génériques, en 2009, elles ont été favorisées par l'extension du répertoire des génériques. <sup>[4]</sup> Ne nécessitant ni frais de recherche, ni frais de développement, le prix d'un médicament générique est environ 30% moins cher que le princeps, son remboursement coûte donc moins cher à l'Assurance Maladie.

## 1.3 Des disparités selon les molécules

En avril 2008, les molécules bénéficiant des taux de substitution les plus élevés sont :

- l'oméprazole, anti-ulcéreux (réfèrent Mopral®) : 92,7% <sup>[4]</sup>
- les statines : simvastatine (92,7% <sup>[4]</sup>) et pravastatine 90,1% <sup>[4]</sup>
- l'amoxicilline (réfèrent Clamoxyl®), antibiotique très couramment prescrit : 92,2% <sup>[4]</sup>

- la metformine (réfèrent Glucophage®), antidiabétique oral : 91,9% <sup>[4]</sup>

Dans le haut du classement, figurent également les antidépresseurs tels que la paroxétine (90,6%) <sup>[4]</sup> et le citalopram (89,8%) <sup>[4]</sup>

En revanche, certaines molécules, récemment génériquées, disposent logiquement de taux de substitution faibles. Il s'agit, par exemple de la felodipine, un anti-hypertenseur 26,6% <sup>[4]</sup>, du nomegestrol, progestatif 41,6% <sup>[4]</sup>.

Parallèlement, d'autres molécules, traitant de pathologies spécifiques et parfois sensibles, rencontrent des freins à la substitution : c'est le cas de la buprénorphine (réfèrent Subutex®) dans le traitement de la dépendance aux drogues (taux de substitution de 31,8% <sup>[a]</sup>) ou du valproate de sodium (antiépileptique, 54% <sup>[4]</sup>).

Quelles peuvent être alors les raisons d'un taux de substitution faible pour les génériques de traitements particuliers ?

#### 1.4 Les craintes liées à leur utilisation

Il demeure un scepticisme et une méfiance envers ces médicaments qui se focalisent sur leur efficacité comparativement aux médicaments de marque, sur leurs dangers et sur la rupture qu'ils occasionnent dans les habitudes de prescription et de consommation. <sup>[5]</sup>

Des études européennes montrent que, à l'instar des médecins, les consommateurs perçoivent un enjeu économique à l'utilisation des génériques tout en restant inquiets quant aux risques liés à leur utilisation. <sup>[6]</sup>

Ainsi 36% des patients en Norvège ont rapporté des expériences négatives en termes d'efficacité et d'effets secondaires suite à la substitution de leur traitement habituel par des génériques. <sup>[7]</sup>

Les résultats de l'enquête d'A Sarradon-Eck <sup>[5]</sup> montrent ainsi un manque de confiance des personnes envers les médicaments génériques, qui n'y sont pourtant pas globalement défavorables. Mais dès lors que le changement princeps/générique concerne leur propre traitement, les génériques

sont perçus comme des médicaments d'une qualité inférieure et donc considérés comme moins efficaces pour la prise en charge de leur traitement.

La perception des génériques comme des médicaments de qualité inférieure est décrite en France [8], et met en évidence que la diminution des coûts d'un médicament entraîne nécessairement une baisse de qualité pour la population. Les patients se sentent alors lésés, et ont l'impression d'être les victimes de la politique de réduction de coûts de l'Assurance Maladie.

#### 1.4.1 Qualité pharmaceutique des génériques

L'AFSSAPS est en charge de l'évaluation, du contrôle et de l'inspection des spécialités princeps comme génériques. Ainsi, lorsqu'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'une spécialité générique est déposée, le dossier pharmaceutique doit permettre d'apporter la preuve de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité d'emploi du médicament.

Il doit donc réunir tous les éléments qui permettent de justifier de la qualité du médicament (origine des matières premières, procédés de fabrication et contrôle du produit fini), la reproductibilité et le maintien de cette qualité [9]. Le dossier pharmaceutique, qu'il s'agisse de spécialités princeps ou génériques ne diffère pas.

#### 1.4.2 Bioéquivalence des génériques

La définition du médicament générique stipule que la dose du principe actif doit être identique dans le médicament générique et le médicament référence. Seuls diffèrent les excipients et les procédés de fabrication.

Rappelons le principe de bioéquivalence : « Pour qu'un médicament générique soit considéré comme bio équivalent à la spécialité de référence, il faut que les valeurs exprimant la quantité et la vitesse (SSC, Cmax, Tmax) de passage du principe actif au niveau systémique soient comprises entre 80% et 125% » [19]. Les médicaments génériques doivent donc avoir une bioéquivalence démontrée par des études de biodisponibilité. La réalité de la bioéquivalence se fait donc en comparaison à un médicament de référence.

Ce principe est important car le générique ne sera pas testé par rapport à son action pharmacologique, mais en comparaison à un princeps d'efficacité thérapeutique prouvée chez des malades. Le générique peut alors comporter des différences de composition tolérées par les autorités. Il est intéressant de préciser que deux médicaments génériques qui seraient bioéquivalents à un princeps, ne le sont pas automatiquement entre eux.

Cet écart qui ne doit pas différer de plus de 20% a été fixé en se basant sur les variations interindividuelles existantes.

Ces études de bioéquivalence, quant à leurs conditions posent néanmoins quelques problèmes : elles ne prennent pas en compte les interactions possibles entre le sujet et le médicament et se font sur des volontaires jeunes et sains, n'étant pas sous traitement médicamenteux. Les conditions du test sont donc optimales et bien éloignées des conditions réelles de consommation du médicament et du profil type des patients (âge, pathologies associées, durée du traitement ...)

On ne le teste donc pas sur la population à laquelle il est destiné, on peut alors s'attendre à des variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, qui seront d'autant plus prononcées avec les médicaments à marge thérapeutique étroite.

#### 1.4.3 Les génériques dans les traitements chroniques et médicaments à marge thérapeutique étroite.

Prenons l'exemple des génériques des antiépileptiques, dans certains états européens, la substitution y est réglementée (Espagne, Norvège, Slovaquie), voire prohibée (Finlande, Slovénie, Suède) <sup>[11]</sup>

Maladie particulière, la prise de génériques dans l'épilepsie pourrait être responsable d'une anxiété ou de variations de taux sanguins minimales pouvant être à l'origine d'un déséquilibre du traitement.

Aux Etats-Unis, l'American Academy of Neurology (AAN) s'oppose officiellement à la substitution des médicaments antiépileptiques sans l'accord préalable du prescripteur. Elle préconise un consentement éclairé de la part des prescripteurs et des patients avant toute substitution. L'ANN tient néanmoins à préciser les problèmes liés à la substitution des antiépileptiques sont un cas particulier, et qu'ils doivent être différenciés d'autres classes de

médicaments.

En France, les patients épileptiques représentent environ 1% de la population, et selon une enquête réalisée <sup>[12]</sup> un déséquilibre du traitement peut avoir des conséquences importantes qu'elles soient médicales, professionnelles ou personnelles (accident, perte d'emploi ...)

Une étude de 2006 sur l'utilisation des médicaments génériques des antiépileptiques en France <sup>[11]</sup> réalisés auprès de neurologues conclut que pour un tiers des patients, des effets indésirables nouveaux ou des récives de mal épileptique sont apparus après la substitution, ce qui a entraîné des conséquences sociales ou médicales importantes et le coût associé à ses conséquences. (Consultations supplémentaires, dosages et bilans supplémentaires...)

Ces effets pouvaient aussi bien apparaître lors du switch princeps/générique ou lors d'un changement de médicament générique.

L'augmentation du nombre de notifications spontanées (convulsions, inefficacité) des spécialités génériques des antiépileptiques conduit l'AFSSAPS à mener une enquête en 2007 via ses réseaux de vigilance. L'enquête a couvert la période du 31 octobre 2000 (date de commercialisation du premier générique en France) au 30 septembre 2007.

Un an plus tard, l'Agence rend ses conclusions lors de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 29 janvier 2008 (**Annexe 2**) :

*«Des observations issues de la notification spontanée suggèrent que la substitution pourrait être à l'origine d'un déséquilibre de l'épilepsie chez des patients préalablement équilibrés. Néanmoins, les données ne sont pas suffisantes pour apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la pathologie épileptique.*

*Les membres de la Commission Nationale ont souligné que les données de l'enquête officielle de pharmacovigilance ne permettent pas d'affirmer que les cas rapportés sont liés à un défaut de bioéquivalence des génériques par rapport aux princeps. »*

L'agence recommande toutefois aux médecins la possibilité d'utiliser leur droit d'exclusion à la substitution en indiquant la mention « Non substituable » en toute lettre sur leurs ordonnances.

Il est également rappelé aux pharmaciens l'importance du dialogue et de l'information avec les patients.

Récemment, dans un communiqué du 25 Mai 2010, l'AFSSAPS publie des recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique. (**Annexe 3**)

Ce communiqué rappelle que la lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite, dont l'intervalle de bioéquivalence démontré est de l'ordre de 90 à 111%.

Il précise cependant que « ***l'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose.*** [...] »

*Compte tenu des variations de l'exposition qui pourraient survenir lors de changement de spécialités à base de lévothyroxine chez certains patients à risque [...] ainsi que dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à établir, et **afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une surveillance est nécessaire en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine: spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique.*** [...] »

Il ressort de ces exemples qu'il est peut être préférable de ne pas recourir à la substitution dans le cadre de traitements à marge thérapeutique étroite. Si la substitution a quand même lieu, il faut le faire par un suivi thérapeutique adapté.

Si la précaution est recommandée dans certains cas, qu'en est-il en ce qui concerne les génériques des Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO), les mêmes mesures et recommandations se retrouvent-elles ?

## 2. Les Génériques du Subutex®

### 2.1 La buprénorphine haut dosage.

#### 2.1.1 Présentation

La substance active est le Chlorhydrate de Buprénorphine Haut Dosage sous forme de comprimés sublinguaux pour chaque spécialité.

Le Subutex® se présente sous la forme de comprimé sublingual dosé à 0.4 mg, à 2 mg, ou à 8 mg. Les génériques proposent les mêmes dosages et en propose trois nouveaux : 1 mg, 4 mg et 6 mg (**Annexe 4**).

La posologie moyenne recommandée est de 8 à 10 mg par jour, la dose maximale étant de 16 mg/jour. Le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à dissolution, ce qui intervient habituellement en 5 à 10 minutes. La voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour la prise de ce médicament, les comprimés doivent fondre sous la langue sans les avaler.

#### 2.1.2 Propriétés

La buprénorphine est un agoniste antagoniste morphinique se fixant sur les récepteurs opiacés cérébraux de type mu. L'activité agoniste partielle confère à la molécule une grande sécurité d'emploi, en limitant ses effets dépresseurs sur les fonctions cardiorespiratoires.

En substitution chez les héroïnomanes, elle « supprime le syndrome de manque et le désir obsédant de la drogue. Elle entraîne une sensation de bien-être sans effet euphorisant ni sensation de flash » [13].

#### 2.1.3 Indications et cadre de délivrance

Il est indiqué dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Le traitement, réservé aux adultes et aux enfants de plus de 15 ans, est contre-indiqué notamment en cas d'insuffisance respiratoire sévère, d'insuffisance hépatique sévère, d'intoxication alcoolique aiguë ou *delirium tremens*, d'association à la méthadone, ou à des analgésiques morphiniques de palier III.



En France, la BHD est uniquement délivrée sur prescription médicale sur une ordonnance dite « sécurisée ». Elle peut être **prescrite** pour une **durée maximale de 28 jours** avec une **dispensation fractionnée par période de 1 à 7 jours**, sauf mention expresse du prescripteur. La délivrance quotidienne est notamment recommandée pendant la période d'instauration du traitement [14]

#### 2.1.4 Effets et interactions

Chez les sujets dépendants, il n'y aurait pas d'effet euphorisant ni de sensation de flash, la BHD procurerait seulement une sensation de bien-être.

Le début d'un traitement au Subutex® peut être délicat, car il existe le risque d'un syndrome de sevrage aux opiacés. On observe souvent avec cette molécule constipation, céphalées, somnolence, vertiges, hypotension orthostatique et des sueurs.

En cas de mésusage de la molécule, et notamment en cas de détournement de voie (administration par voie intra veineuse), des cas d'hépatite aiguë grave ont été observés.

L'effet sédatif de la Buprénorphine est majoré par la consommation d'alcool. De même, une association aux benzodiazépines peut entraîner une dépression respiratoire d'origine centrale avec risque vital. En cas de prise concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 (inhibiteurs des protéases, antifongiques azolés), une diminution de la posologie de la BHD peut être requise.

### 2.2 Une molécule particulière

#### 2.2.1 Un traitement sensible utilisé sur le long terme

Lors de l'initiation d'un traitement par la Buprénorphine, un des objectifs du prescripteur est de réduire les morbidités et les risques sociaux : tout patient psychologiquement fragile et n'ayant pas de ressources pour faire face à la vie, pourra se voir proposer de la Buprénorphine.

Le rythme des consultations sera d'abord hebdomadaire dans les premiers temps, puis bimensuel et le traitement sera délivré de façon fractionnée à l'officine.

Il ne faut pas négliger le contexte et le milieu qui entourent le patient, car ils ont une grande

part dans sa toxicomanie. De ce fait, psychothérapie, soutien psychologique, et prise en charge sociale font partie intégrante du traitement, ce qui rallonge considérablement le temps de prise en charge.

A terme, un sevrage en produits de substitution pourra être envisagé mais vu la complexité et toutes les dimensions à prendre en compte dans le traitement d'un toxicomane, ce sevrage peut s'étaler sur de nombreuses années.

### 2.2.2 Une population particulière

Les patients traités par Buprénorphine représentent une population très atypique, du fait de leur dépendance, ils ont un lien très étroit avec leur traitement, et y sont très sensibles.

L'acceptation au plan psychologique d'une autre spécialité que le Subutex® semble être difficile pour eux. Ils dépendent donc fortement des caractéristiques de leur traitement.

Une étude récente (Incardi et Al, 2009) montrent qu'ils sont en effet très attachés à leur traitement princeps pour des raisons diverses comme l'assurance de la pureté du produit, les modalités d'usage, les pratiques de détournement. [15]

En étudiant les génériques d'oxycodone et du fentanyl Patch transdermique, ils ont montré que les détournements survenaient moins fréquemment avec les génériques qu'avec les princeps, ce qui peut prouver que l'insertion de génériques sur le marché n'a que peu d'influence sur les habitudes ancrées des usagers.

### 2.2.3 Excipients

Les excipients qu'ont en commun princeps et générique sont le lactose monohydraté, le mannitol, l'amidon de maïs, la povidone K 30, l'acide citrique anhydre, le citrate de sodium, et le stéarate de magnésium. Les différences relevées des excipients entrant dans la composition de la molécule générique sont la présence de talc et de silice colloïdale anhydre (produits lubrifiants) ainsi qu'un dosage plus faible en lactose. (**Annexes 5 et 6**)

Un excipient est une substance neutre qui facilite la prise du médicament, et améliore sa conservation. Il est bon de rappeler que cet excipient n'a aucune activité, et n'est intégré dans le médicament que pour des raisons galéniques. On peut l'utiliser par exemple pour masquer un goût, une odeur. Cet excipient peut différer entre un générique et le médicament princeps.

Dès lors, changer un ou plusieurs excipients peut avoir des effets sur sa forme galénique (au niveau

de sa présentation) et altérer son confort d'utilisation.

Cette différence au niveau des excipients peut modifier certains paramètres pharmacocinétiques, d'où la tolérance plus ou moins variable accordée entre molécule princeps et générique. Dans notre cas, la présence de talc dans la galénique des molécules génériques peut être à l'origine de risques en cas d'usage détourné par voie intraveineuse.

Ce talc a été introduit par les laboratoires pour contrer les usages détournés de la Buprénorphine, et de ce fait, pour un usager qui l'utilise par voie détournée, ce générique n'a pas d'intérêt. Le talc serait donc un obstacle majeur à l'injection, voire même un composé dangereux s'il est malgré tout injecté.

Un excipient à effet notoire est défini comme « un excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients »

L'AFSSAPS propose la liste des excipients à effet notoire de chaque générique dans son répertoire de médicaments génériques. (disponible sur le site de l'Agence). Cette liste est devenue obligatoire en 1997, et dès lors il y a eu une grande confusion entre les excipients présents dans le princeps et qui l'ont toujours été et les excipients des génériques considérés à tort, comme notoires par une partie de la population.

Dans notre comparaison molécule princeps/générique (**Annexes 5 et 6**) on retrouve en commun deux excipients à effets notoires : le lactose monohydraté et le mannitol.

Ces excipients peuvent éventuellement être à l'origine de réactions d'hypersensibilité, sur des terrains atopiques chez des sujets fragiles ou souffrants de maladies spécifiques.

#### 2.2.4 Mésusages

L'usage détourné de la voie usuelle per os peut être responsable par voie intraveineuse de pathologies habituellement rencontrées lors de l'usage de ce mode d'administration, avec notamment risque de veinite, nodule ou nécrose.

Le détournement peut également se faire par voie nasale ou sniff, mais celui-ci est moins répandu et considéré à tort comme beaucoup moins dangereux que la voie IV (risque perforation cloison nasale ...)

L'étude AIDES-INSERM (2001) <sup>[21]</sup> dégage les principales raisons qui pourraient pousser au détournement des TSO : le besoin d'injecter pour 82% des sujets, la rapidité des effets pour 53% et

la recherche d'un flash pour 51%.

Les chiffres OPPIDUM de l'enquête 2009 montrent pour une utilisation formes princeps et génériques confondus les taux suivants : 8% par voie nasale, 7% par voie IV, 3% en dose supérieure à l'AMM, et 9% obtention illégale.

En comparant la molécule princeps versus tous les autres génériques, et le fait d'être sous protocole ou pas, on remarque des différences entre princeps et générique : (**Annexe n°7**)

Au niveau de l'âge moyen : les patients qui consomment des génériques sont en moyenne 2 ans plus jeunes que ceux sous Subutex® (32,1 vs 34,7 ans). On observe une plus grande proportion de patients qui ont activité professionnelle et un logement stable chez les patients consommant des génériques. De même le dosage est moindre pour ces derniers ( $7,3 \text{ mg} \pm 5,0$  vs  $9,0 \text{ mg} \pm 5,9$ ).

Quant au détournement de la substance médicamenteuse, les taux sont plus élevés avec la molécule princeps, notamment ceux de la voie nasale (10% vs 4% avec les génériques) et intraveineuse (9% vs 4%). L'obtention illégale est également plus élevée avec le Subutex®.

Un traitement par Subutex® relève donc d'une prise en charge délicate, tant au niveau de la population traitée, que des spécificités de la molécule. L'instauration de formes génériques dans ce type de traitement est donc à priori un « pari risqué », à la fois pour les acteurs du médicament et pour les usagers. La méthode mise en place ci-après essaiera de déterminer et d'analyser les différentes réactions points de vue sur ce sujet.

## **PARTIE II MATERIEL ET METHODE, RESULTATS ET ANALYSE**

### **1. Objectif**

L'objectif de ce travail est d'explorer, sur le terrain, la vision et la perception par rapport à la Buprénorphine générique, d'une part, du point de vue des acteurs de santé (Médecins spécialistes, généralistes, Pharmaciens, autres professions de santé), et d'autre part, du point de vue des usagers.

## **2. Matériel et Méthode**

### **2.1 La méthode**

Les analyses présentées dans ce travail, ont été le fruit d'entretiens réalisés pendant près d'un mois. Pour pouvoir analyser cette perception vis-à-vis de la Buprénorphine, une méthode qualitative basée sur la réalisation d'entretiens semi-directifs a été retenue.

Il semble que cette méthode soit la plus appropriée pour explorer le vécu, les impressions et expériences des différentes personnes interrogées.

De plus, les usagers souvent en grande précarité ont besoin de se sentir écoutés, et le choix d'un questionnaire écrit aurait pu amoindrir la qualité des informations que ces patients étaient prêts à fournir. Le travail dès le départ avait donc une visée qualitative plutôt que des objectifs quantitatifs.

Ce critère qualitatif ayant été retenu, il a fallu retenir un mode d'entretien, c'est le mode d'entretien semi-directif (ou centré) qui a été choisi, en raison de la possibilité d'obtenir grâce à lui des réactions sur un certain nombre de thèmes, sans pour autant se priver d'une part de liberté dans la discussion. Il n'enferme pas le discours de l'interviewé et lui permet de développer et d'orienter ses propos. Diversités des discours et richesse de la collecte des informations en sont des atouts majeurs pour ce travail.

### **2.2 Les modalités de l'échantillonnage**

Dans une enquête qualitative, on estime que le nombre d'entretiens nécessaires est suffisant s'il est compris dans une fourchette entre 20 et 30. [20]

En effet, à partir d'un certain seuil, on atteint la « saturation théorique », à partir de laquelle l'inclusion d'entretiens supplémentaires devient inutile, l'essentiel ayant déjà été évoqué. Les entretiens supplémentaires rapportés ne serviront qu'à améliorer le degré de qualité de l'enquête.

Deux populations distinctes ont été interrogées : les acteurs de santé et les usagers.

23 entretiens ont été réalisés : 14 acteurs de santé et 9 usagers.

Le choix des acteurs de santé interrogés ne se voulait pas représentatif, mais visait à recueillir les opinions de divers profils. Ainsi, des médecins généralistes ou spécialistes, avec ou sans formation

complémentaire en addictologie, travaillant dans un réseau ou hors réseau ont bien voulu répondre à l'entretien proposé. De même, pharmaciens hospitaliers et d'officine, pharmacologue, infirmier et psychologue ont pu participer.

L'échantillon a été réalisé en fonction des contacts proposés et des disponibilités de chacun, mais présente une certaine hétérogénéité au niveau de critères comme l'âge, le sexe, l'expérience, la formation, l'expérience, ce qui en fait une source intéressante au niveau de la diversité qu'elle propose.

En ce qui concerne le recrutement des usagers, il a été réalisé dans des structures différentes afin de pouvoir faire varier les caractéristiques, ainsi une partie des patients a été recrutée au sein de la structure bas seuil Bus 31/32, l'autre partie choisie en cabinet médical.

Les critères d'éligibilité des patients ont été les suivants : avoir plus de 18 ans, et être actuellement pris en charge par un traitement Subutex® ou Buprénorphine générique sur prescription médicale. Les usagers étant sous l'effet marqué de la drogue au moment désiré de l'entretien ou n'ayant pas une attitude compatible avec le bon déroulement d'un entretien, n'ont pas été retenus.

Durant le recrutement des patients, ceux-ci ont été systématiquement informé du strict anonymat et de la confidentialité des entretiens, des modalités de l'enquête, de la possibilité d'enregistrement par dictaphone à des fins strictement personnelles, et à l'absence de rémunération ou gratification à la suite de l'enquête.

### 2.3 Prise en contact

La prise de contact a eu lieu par téléphone pour 4 professionnels (pour des raisons de lieu géographique), tous les autres ont été rencontrés de visu. Pour les entretiens réalisés par téléphone, un contact a été préalablement établi par mail, où seulement les grandes lignes du thème ont été dévoilées, afin d'éviter l'éventuelle préparation de discours, ce qui aurait pu entraîner un biais dans la qualité des informations recueillies. (cf. Partie Limites de l'érude)

Les choix de la date et de l'heure, ainsi que du lieu d'entretien ont été laissés au libre choix des interviewés, et ce, pour permettre de mettre le plus à l'aise possible les personnes interrogées.

Les acteurs de santé, comme les patients étaient préalablement avertis de la durée moyenne de l'entretien, soit environ de vingt à vingt-cinq minutes.

## 2.4 Les lieux d'accueil et d'entretiens

En Mars 2000, Médecins du Monde met en place, sur la ville de Marseille, une mission mobile de délivrance de méthadone à dose unique adaptable et à bas seuil d'exigence et haut seuil de tolérance vis-à-vis des bénéficiaires intitulé « Le31/32- Bus Méthadone Marseille ». Cette mission propose à ses bénéficiaires un accueil, une orientation et des informations ainsi qu'une prise en charge médicale, psychologique et sociale.

L'objectif général s'attache à répondre aux problèmes de santé collectifs dans toutes leurs composantes. (Réduction des risques infectieux et sanitaires, limitation de la consommation illicite, abusive et nocive). Au-delà de cet objectif de santé, l'accompagnement des personnes au cours de leur passage dans le programme est essentiel.

Il m'a été donné l'opportunité de mener des entretiens au centre fixe CSST de l'avenue Rostand qui reçoit les usagers aux heures d'ouverture le lundi, mercredi et vendredi de 9h30 à 11h45. Par ailleurs, un médecin généraliste m'a également permis à plusieurs reprises d'assister à ses consultations médicales en cabinet de ville.

## 2.5 Les entretiens

L'attitude adoptée lors de l'entretien a été telle que la personne interrogée puisse se sentir à l'aise, et en totale confiance. La difficulté réside à n'émettre ni approbation, ni improbation dans les réponses de l'interviewé, tout en étant constamment à l'écoute de ses propos.

Neutralité, bienveillance et empathie sont des qualités indispensables au bon déroulement de l'entretien, qu'il soit de visu ou téléphonique.

Le but de ces entretiens a été d'obtenir des discours naturels, personnels et non stéréotypés, loin des idées reçues et des courants de pensée. Il était demandé aux médecins s'il était possible d'interroger une partie de leur file active. Une fois, l'autorisation accordée, les patients m'étaient dirigés. En cas d'accord, le sujet du travail et les modalités d'entretien étaient brièvement exposés en termes simples, accessibles et compréhensibles pour le patient. Il est souvent arrivé d'être confronté aux refus des patients qui se disaient non intéressés ou non disponibles pour participer à l'entretien.

La majorité des entretiens patients ont eu lieu après la consultation avec le médecin dans un

endroit calme, à l'abri de l'écoute, propice à la confiance mutuelle. (Structure d'accueil bus 31/32 salle spéciale fermée, ou dans une pièce inutilisée d'un cabinet médical. Aucun des entretiens patients n'a eu lieu en présence du médecin.

Si le patient ne se sentait pas prêt, il pouvait lui-même choisir un rendez-vous conforme à ses souhaits, cependant la quasi-totalité des patients ne l'a pas souhaité.

Lors de tous les entretiens, la demande d'enregistrement de l'échange par un dictaphone à des fins personnelles a été signalée. Il a été rappelé que les enregistrements ne servaient qu'à des fins purement personnelles, et qu'aucune violation de l'intimité du patient ou de secret médical ne pourrait avoir lieu. De plus, à la fin de l'entretien, il a toujours été demandé aux patients s'ils étaient satisfaits de l'entretien et s'ils tenaient à se rétracter sur certains passages.

## 2.6 Les guides d'entretien

La méthode qualitative nécessitait la réalisation préalable d'un guide d'entretien pour chaque type de population interrogé. Le guide d'entretien est modulable au fil des entretiens, ce qui permet de l'affiner et de le réaliser au plus juste. Les versions retenues Guide Professionnels de Santé, et Guide Patients sont disponibles en annexes. (**Annexes 8 et 9**)

Les premiers entretiens sont toujours les plus délicats, ils ont une fonction d'exploration, mais au fur et à mesure des entretiens, le guide est plus structuré et la confiance en soi augmente.

Les questions du guide d'entretien ne doivent pas porter à confusion, ou être trop tendancieuses, elles ont été choisies pour la qualité personnelle de réponse qu'elles pourraient apporter à ce travail. Quelques questions sont très globales et d'autres plus ouvertes, d'autres, encore, sont plus resserrées mais l'important est de ne jamais amener sous-entendu, ou opinion personnelle en réaction aux propos des personnes interrogées.

### 2.6.1 Versant Acteurs de Santé

Après une brève présentation, l'interviewé s'est vu demandé de décrire son parcours et son expérience, à la fois en vue de récolter des données administratives mais également pour le mettre en confiance.



### 2.6.2 Versant Patients

Pour ce qui est du patient interrogé, il a fallu commencer par des données globales et socio démographiques afin de ne pas rentrer trop brutalement dans le sujet, et prendre ainsi le risque de l'inhiber.

### 2.7 Méthode d'analyse des données

Les entretiens ont tous été enregistrés grâce à un dictaphone numérique, et seul un professionnel a opposé un refus quant à son utilisation.

La retranscription était réalisée généralement le soir des entretiens, et les propos sont cités en l'état. En effet, afin de ne pas dénaturer les discours, aucune correction ni reformulation n'y a été apportée, et ceci afin de ne pas introduire de biais dans les propos recueillis. Dans la suite de ce travail, les propos cités seront marqués en italique, avec les ponctuations les plus fidèles possibles.

L'analyse du contenu des discours s'est faite sur un mode transversal, le texte brut obtenu à partir du guide d'entretien ne permettant pas directement une analyse qualitative. Il a fallu regrouper les différents propos des personnes interrogées en grands thèmes pour pouvoir en faire la synthèse.

## **3. Résultats et Analyse**

### 3.1 Données générales sur les entretiens

Les 23 entretiens, dont 14 professionnels de santé et 9 patients, se sont déroulés pendant le mois de Juillet, ainsi qu'une partie du début d'Août. En raison de la période estivale, les disponibilités des personnes à interroger étaient souvent limitées, ainsi reste-t-il des entretiens à réaliser début Septembre et qui ne pourront être inclus dans ce mémoire.

Les entretiens professionnels de santé se sont déroulés dans la structure d'accueil Bus31/32, en cabinet médical, en officines, en hôpital, en CSAPA et par entretien téléphonique.

Les patients ont été interrogés pour une partie au sein du réseau Bus31/32, et pour l'autre en cabinet médical libéral. Pour des raisons de liberté de parole et de climat de confiance, rappelons qu'aucun patient n'a été interrogé en présence de son médecin, et qu'il a bien été spécifié qu'aucune information ne lui serait communiquée en retour.

La durée des entretiens professionnels de santé a varié de 10 minutes à une heure et demie, les entretiens étaient cependant nettement plus longs quand ils étaient réalisés en face à face.

Pour les usagers, la durée moyenne était d'environ 18 minutes.

### 3.2 Présentation des populations

Sur 14 professionnels et acteurs de santé, on comptait 7 médecins dont un spécialiste, 5 pharmaciens (dont un praticien hospitalier, et une pharmacologue) 1 infirmier, 1 psychologue.

Dans la suite de ce travail, nous adopterons les conventions suivantes :

M : Médecin Généraliste ou Spécialiste      PH : Pharmacien

INF : Infirmier      PS : Psychologue      P : Patient

Les numéros attribués par la suite sont en fonction de l'ordre de rencontre de chaque personne.

Sur ces acteurs de santé 9 sont des hommes et 5 sont des femmes. La majorité des professionnels interrogés ont beaucoup d'expérience, et la plupart appartiennent à la tranche d'âge 45-55 ans. Ils sont 3 à posséder une formation complémentaire en Addictologie.

Sur les 9 patients, 8 sont des hommes, 1 est une femme. Quatre ont été interrogés au centre d'accueil Méthadone/Bus 31-32, cinq en cabinet médical.

La moyenne d'âge obtenue est égale à 35,5 ans. Ils n'étaient que 3 à avoir activité professionnelle et logement. Les autres personnes se trouvaient en grande précarité.

### 3.3 Données du discours des acteurs de santé

#### 1. La problématique des génériques en général.

Afin d'introduire le sujet sous un angle d'abord global, cet aspect a été le premier à être développé. Aucune des personnes interrogées ne semble être contre les molécules génériques.

M 1 Ça ne me gêne pas sur le principe je n'ai **pas d'à priori contre** ...J'en prescris, oui, assez fréquemment.

Ph 1 Ben moi en tant que pharmacienne [...] j'ai travaillé beaucoup au moment de l'arrivée des génériques, et... ils ont pas été les bienvenus du tout. Alors on peut penser que c'est plus auprès des personnes moins éduquées ou qui comprennent pas trop le sens du générique...

M 3 Je n'ai **aucun problème** personnel par rapport à la **prescription de génériques**,  
Je prescris la plupart du temps en DCI, car je raisonne en termes de molécules, et pas en fonction des aspects extérieurs comme la couleur de boîte ou la forme des cachets.

Il y a des effets bénéfiques : ça permet d'apprendre à raisonner en DCI.

Ph 2 Ce que j'en pense... alors euh en général **j'en pense du bien par rapport au coût**, c'est à dire que ça a permis de diminuer les coûts des médicaments mmmhh ?

M 6 Je suis **parfaitement d'accord**, ne serait-ce que par rapport à tous les abus qui ruinent la sécu...

2 émettent cependant quelques réserves :

M 7 Je pense que ça pose problème pour les maladies chroniques, je pense que le changement de traitement et le passage aux génériques peut poser problème dans certaines maladies chroniques [...] mais sinon je n'ai pas tellement d'à priori par rapport aux génériques.

M2 Oui, **c'est un coût moindre**...Les génériques dans une politique de santé purement comptable peuvent avoir leur place, maintenant dans le dialogue privilégié médecin malade **on est plus dans une notion de bonne observance du traitement que dans une démarche d'économie de santé**...

## 2. Les génériques de la Buprénorphine utilisés dans le cadre des TSO : Perception et prescription

M 1 Euh, je les propose aux **nouveaux et aux gens bien stabilisés** [...] parce qu'avec le générique on a des **dosages différents** du Subutex® donc parfois c'est commode d'avoir des dosages intermédiaires ce qui évite d'avoir beaucoup de comprimés.

Alors c'est vrai que le médicament générique du Subutex® c'est le 8 mg et le 2 mg mais maintenant on a du 6 du 4 du 1. Ça diversifie, moi je vois des côtés positifs, ça permet d'avoir des médicaments en plus, de diversifier ...

M 2 Les avantages pour ce qui est Buprénorphine Mylan® c'est les **dosages** qui sont quand

même un peu **plus intéressants**, parce que on a la possibilité d'avoir plus de formes galéniques au niveau du dosage que ce qu'on a avec le Subutex® de Schering Plough®.

Ph 3 Nous avons demandé [...] à passer à la molécule générique Arrow®. **L'énorme avantage** apporté, c'est **au niveau du conditionnement et de la présentation unitaire**. Cela évite aux infirmières de déconditionner car le Subutex® est présenté sous forme d'une plaquette vierge et c'est beaucoup moins pratique. En plus, c'est une économie non négligeable pour l'hôpital. De plus cette présentation permet à tout moment l'identification exacte du médicament.

M 1 Moi je pense que c'est **utile d'avoir comme ça un arsenal thérapeutique**, permettant ... surtout **au niveau des dosages** moi je trouve que c'est très intéressant, par exemple lorsqu'on se retrouve à du 5 mg on arrive très bien à passer à 5mg avec de la Buprénorphine Mylan puisqu'il y a des comprimés à 1mg donc c'est quand même plus intéressant que de prendre une multitude de comprimés à 0.4 mg .

M3 Dans le cadre de la substitution, **la plupart du temps, les patients réclament le princeps**. A un moment, il y avait les 2 formes possibles : il y avait préférence pour le Subutex® mais tous les patients sont passés à la BHD même si il y a eu légère augmentation des posologies. Pour seulement quelques patients, le choix de la molécule n'a pas d'importance.

Ph 2 Dans le cadre des TSO, ma pensée ? c'est la même chose...si on peut avoir des médicaments moins chers et identiques, c'est une bonne chose.

M4 **Je prescris générique à chaque fois**, sauf aux patients avec lesquels je sais que c'est pas négociable, et j'attends de voir leur réaction, leur comportement, si ils disent quelque chose ou pas...

Ph 3 Les génériques dans les TSO ... C'est **vraiment très délicat** ... Ce n'est déjà pas très évident à faire accepter pour les grandes pathologies alors euh ... pour les toxicos ...

### 3. La relation particulière Patient/Traitement dans le cadre des TSO

M 1 Il est vrai que le **médicament est parfois surinvesti** par rapport à d'autres types de médicaments. Par rapport à la réalité du traitement [...] le patient le sent dans son corps plus que par exemple s'il n'a pas son antibiotique.

M 7 Euh la substitution en fait, notamment dans le domaine de la psychiatrie ou on sait qu'**il y a une certaine accroche du patient à son traitement d'origine**. [...]

La relation Patient médicament dans le cadre des TSO, ce sont des patients dépendants, donc pour lesquels ces patient sont assez captifs y compris pour leur médicaments.[...]

M 5 Je pense que **cette relation est aussi poussée que le lien drogue/usager**, dans certains cas, elle obtient un statut équivalent à leur drogue.

M 2 Il faut bien spécifier que l'on est quand même ici dans **une relation très particulière**, c'est pas du tout du tout, vous avez c'est aussi difficile comme relation qu'avec un diabétique, qu'on est obligé d'équilibrer avec de l'insuline et qui vit en fin de compte son insulinothérapie comme quelque chose de totalement injuste, donc **c'est de la négociation** tout le temps, on négocie.

Ph 1 C'est encore plus délicat parce que c'est une molécule qui est quand même le traitement d'une dépendance et une dépendance et euh ... ça a quand même une **part de subjectivité importante**.

M 3 C'est un rapport très particulier avec la molécule pour enlever un état de souffrance très important donc il existe **un rapport très fort avec le médicament**.

Ce qui fait, euh ..., que l'effet de soulagement immédiat, on ne peut pas faire changer le vécu et balayer la chose, en disant simplement que c'est la même chose, ça nécessite des mesures particulières.

Inf 1 Souvent, les patients me disent qu'ils sont très angoissés à l'idée que leur changement puisse être modifié. Certains n'osent pas en parler avec leur médecin, mais **ils sont très sensibles à tout ce qui touche à leur traitement**.

Ph 2 La relation est particulière [...] **les gens sont très très sensibles au fait qu'on leur donne toujours le même médicament** parce que ils ont peur de changer, alors je pense que y'a l'anxiété des patients qui joue un rôle très important dans l'efficacité du médicament et c'est pour ça que dans le cas des génériques de la Buprénorphine, les patients ont peur [...] ils ont peur que le générique ne leur fasse pas autant de bien, et donc euh par anticipation, ils se créent eux-mêmes une mauvaise réponse.

Ps 1 Il est important de comprendre que les patients construisent leur phase de vie actuelle autour de cette drogue. Si on déstabilise cet équilibre fragile avec une modification du traitement comme le passage sous génériques, il faut bien prendre **le temps d'avoir un dialogue explicatif**.

#### 4. Les avis sur les études de biodisponibilité

M 1 On part déjà de choses qu'on arrive pas bien à évaluer parce que le fait que ce soit absorbé par sublingual [...] c'est qu'il y a une grande partie du médicament non absorbée quoi qui passe par voie digestive et qui sera très peu actif.

Mais moi cette histoire de voie sublinguale, vs gardez un comprimé 10 min dans la bouche, vous avez de la salive obligatoirement donc il en part du médicament hein ...

M 7 Les médicaments génériques en général me posent problème sur un autre point de vue qui est la biodisponibilité des traitements, enfin ça c'est plus les textes, les textes qui ont autorisé les génériques et qui permettent une différence de bioéquivalence assez importante entre les différents traitements c'est à dire plus ou moins 20% par rapport au princeps. Ça veut dire qu'on peut avoir potentiellement des médicaments qui ont des différences de 40 %. Alors, ouais **ça dérange, quand même parce que laisser une aussi grande marge de manœuvre surtout pour les traitements où il faut régler la dose la plus faible possible la plus efficace** mais bon, je ne connais pas bien en détail les marges thérapeutiques ...

M 2 Enfin ces études je pense qu'elles sont sérieuses, même si je pense que **la marge thérapeutique est un peu large.**

Ph 1 Je dirai qu'effectivement que si on a pas exactement la même biodisponibilité dans le cas précis des traitement de substitution c'est un peu compliqué parce que il suffit d'une plus mauvaise biodisponibilité pour que l'effet soit mal vu ... les syndromes de manque on le connaît, et les usagers le connaissent très très bien et si on change leur traitement et qu'ils sont plus en manque, ils vont associer ça directement au générique, donc euh forcément ce sera moins bien accepté par l'utilisateur, puis après de bouche à oreille l'information ça va très vite.

**Je ne sais pas si on peut se fier pleinement aux études de biodisponibilité des laboratoires.**

Ph 2 Je pense qu'effectivement, il faut regarder de près cette histoire de biodisponibilité du médicament, je n'ai pas les données exactes mais ça a quand même été **accepté au niveau de l'AMM des génériques**, c'est-à-dire... l'arrivée de principe actif au cerveau en concentration suffisante pour arriver aux mêmes effets qu'avec le Subutex®. Ça je pense que c'est un point, qui est un point indépendant du patient, c'est à dire c'est le point technique sur l'effet du médicament.

Ph 3 Il me semble que les contrôles sont un peu plus légers mais c'est quand même l'Afssaps qui s'en occupe, donc j'ai **confiance** et je répète la même chose aux patients.

## **5. L'impact de la Buprénorphine générique au niveau du traitement : observance, déstabilisation et effets secondaires nouveaux.**

M 1 On est dans un **comprimé bien particulier**, avec le générique on a un comprimé qui n'a pas la même forme, le même goût parce qu'il faut le laisser fondre et qu'il ne se dissout pas de la même façon alors **ça fait énormément de différences.**

Mais là des gens qui prennent depuis des années un traitement qui avait un certain goût, une certaine durée de dissolution c'est sûr qu'ils sont surpris quand on leur change, ils peuvent s'imaginer ou penser que ce n'est pas la même chose.[...] Si on lui a pas vraiment bien expliqué que dans la logique il devrait avoir le même effet, c'est lui qui peut avoir peur d'être moins bien pris en charge et d'en prendre plus, moi je le vois comme ça quoi.

Je le comprends que ce ne soit pas la même forme, le même goût, bon **on peut très bien être mal à l'aise et avoir des difficultés.**

M 7 *Les génériques en instauration de traitement ne posent jamais de problèmes sauf peut-être de prescrire en dose insuffisante mais ça c'est pour tous les traitements.*

*A mon échelle non, quelques patients pensent subir plus d'effets indésirables avec le générique, mais c'est surtout lié à la molécule, ce sont surtout des céphalées et constipation mais sinon **je n'ai pas trouvé de vraies différences**. Lors de Switch je n'ai pas observé de différences en termes d'efficacité et de tolérance.*

M 6 *Les erreurs de prise traitement, d'observance, d'augmentation sauvage de posologie, sont souvent parce que c'est mal prescrit ou mal expliqué.*

*Je peux remarquer en tout cas que ceux qui sont bien stabilisés avec de la Buprénorphine honnêtement que ce soit Subutex® de la Buprénorphine Mylan® Arrow® Merck® **c'est exactement la même chose ça change rien pour eux hein ...***

Ph 1 *Non pas entendu d'effets secondaires avec la Buprénorphine générique, si ce n'est qu'avec le générique c'est aussi utilisé par voie détournée, il y en a qui trouvent qu'il y a plus d'abcès avec le Subutex® et d'autres le contraire, ça dépend de la façon dont c'est préparé en fait.*

M 3 : *Pour moi il y a des **preuves d'efficacité similaire** : c'est l'absence d'augmentation massive de posologie ou de refus total de prise du traitement ce qui me fait dire que, euh ... la plupart des patients utilisent et se contentent du médicament générique.*

Ph 2 *Il faut faire attention quand on a des déclarations d'effets indésirables d'être sûr que c'est vrai.*

## **6. Le switch Princeps/Générique**

M 1 *J'ai aussi finalement de bonnes réussites en ayant changé pour des gens qui étaient dans un mésusage le fait de changer et la boîte et la forme et tout ça, on est reparti sur de nouvelles bases. C'est pas mal de changer quelque chose, **ça permet au patient d'avoir une autre image**, quelque chose d'autre devant les yeux. Une autre boîte, un autre comprimé ce n'est plus la même chose. Par le nom lui-même, ça peut par ce côté positif et moins connu, peut être mieux accepté par l'entourage le patient a peut-être moins peur de monter son traitement parce que ce n'est plus le Subutex®.*

M 7 *Et en fait les **réponses sont parfois très très opposées**, en fait certains patients réclament du générique et d'autres réclament du Subutex® ce qui n'est pas forcément lié à des usages détournés ou des mésusages, certains disent que le temps de délitement sous la langue, l'aspect pâteux du Subutex®, l'aspect amer sont des critères parfois de choix de l'un ou de l'autre.*

M 5 *Certains y voient des **différences d'efficacité mais c'est assez rare** souvent c'est parce qu'ils l'ont pris dans la rue donc c'était pas un traitement prescrit donc ça a été mal fait quoi ...*

M 6 Alors il y a deux choses si quelqu'un arrive dans ma consultation déjà traité par le Subutex®, je ne le change pas, **je ne change jamais quelqu'un qui a un traitement au long cours pour un générique**. C'est quand j'instaure un traitement que je peux proposer et donner un générique. Mais généralement, j'initie pas mal de traitements en générique, souvent je ne précise pas sur l'ordonnance et puis en suite ça dépend des pharmaciens.

M 2 La grande majorité des patients qui sont sous Buprénorphine, [...] sont [...] **très observants et ne posent pas de problèmes particuliers**, après ya le gout aussi [...] le 8 mg de Subutex® est très amer et très désagréable. De temps en temps, ceux qui ont commencé [...] et chez qui on a introduit un traitement avec de la Buprénorphine générique continue avec [...] Là aussi il faut bien se dire que **les génériques sont arrivés tardivement**, et ya des patients qui sont sous Subutex® depuis très longtemps et que leur dire un beau matin attendez on va changer le goût [...] c'est quand même quelque chose de relativement important... Sinon, **le switch chez les gens qui ne détournent pas se passe sans difficulté**.

Ph1 Il y a la **croyance qu'il y a une perte d'efficacité** parce que c'est pas le même nom sur la boîte tout simplement...

M 3 Lors du Switch les problèmes rapportés ne sont pas quelque chose de précis : certains se sont plaints d'avoir eu plus d'abcès avec les génériques : mais il n'y a pas eu d'études sur ce sujet en double aveugle. Selon moi, **ce n'est peut-être qu'une impression rapportée par ceux qui se l'injectent**.

Ph 2 **Ben, moi le problème, c'est les changements** quoi et ça c'est vrai pour tout, les changements d'une spécialité à une autre, donc quelqu'un qui commence sous générique ya aucun souci au niveau continuité du traitement, mais quelqu'un qui était sous Subutex® bon c'est pas pareil... [...] des patients qui étaient sous Subutex® et qui sont passés sous générique **n'ont pas forcément de problèmes**, ou même quand ils sont repassés sous Subutex® n'ont pas eu de différences de posologie, à l'exception des gens qui ont un usage problématique du Subutex®.

## **7. Abus, détournement et mésusage**

M 1 Pourtant il y a malgré tout, certains disent moi je ne sais pas que **si les patients acceptent moins bien c'est à cause du problème de détournement du Subutex®** : soit ils en vendent une partie, soit ils le sniffent ou ils l'injectent et c'est pas la même chose. Avec des comprimés déjà plus petits il y a moins de poudre au moins pour le sniff, c'est pas la même chose pour l'usager, **c'est moins intéressant**.

M 7 Je sais pas, **je pense qu'on n'a pas besoin de plus de formes pour détourner**, le détournement existe déjà pour le Subutex® alors avec générique ou pas ça change pas [...] Les gens shooteurs l'étaient avant, alors plus de boites de génériques ou pas ça changera pas grand-chose ...



M 2 C'est pour ça que quand j'ai quelqu'un qui est vraiment dans **la négation totale du générique** et qu'il en veut absolument pas en entendre parler, **je vais lui marquer Subutex®** hein ... je me doute que s'il est récalcitrant **c'est probablement qu'à un moment donné il va l'utiliser en shoot ou en sniff occasionnellement**

Ph1 Euh, on a pas vu de modifications d'utilisation si une personne injecte son Subutex®, **elle injectera de la même manière le générique**, souvent la personne est aussi dépendante au geste aussi, je vois pas comment ça peut modifier le fait d'injecter ou pas.

M 3 La préférence pour le Subutex® se retrouve dans deux catégories de patients : une certaine catégorie ne veut pas avouer les raisons de cette préférence, **c'est probablement un mésusage car c'est plus facile à injecter, à diluer, et à filtrer.**

D'autres au contraire, le disent clairement : plus facile à détourner, et sensation d'avoir plus de produits et de principe actif.

Ph 2 Ben je pense que **clairement les gens qui sont injecteurs préfèrent le Subutex®.**

De même, ceux qui ont vraiment des problèmes avec leur substitution vont préférer le Subutex® au générique, [...] **s'ils veulent continuer à s'injecter, c'est le Subutex® qui restera le médicament de choix.**

M 4 Quand une personne veut absolument son Subutex®, bien sûr je vais avoir un petit **doute sur la façon dont il utilise** ce que je lui prescris, mais je ne peux que parler avec lui...

M 6 Une personne qui détourne **préfèrera Subutex® pour des tas de raisons...** Alors si je lui mets du générique, il se procurera le princeps d'une façon ou d'une autre.

## **8. Mesures d'accompagnement, information, éducation thérapeutique.**

M 1 De toute manière c'est moi qui les informe, ils savent absolument tout, je leur explique absolument tout la manière dont ça fonctionne, la forme galénique, la primo prescription c'est quelque chose qui doit prendre presque 1h30 en consultation, donc pour bien leur expliquer comment ça marche [...].

**Dialogue, information, explication, création d'une alliance thérapeutique**, si ça va pas on en rediscute, je n'impose rien, c'est un travail qui est une **collaboration avec le patient** et c'est le seul moyen d'obtenir une excellente observance et un suivi d'excellente qualité.

M 7 Les patients avant qu'ils passent en consultation, c'est zéro, ils ne connaissent rien mais qui sait ce qu'est vraiment un générique à part le médecin et le pharmacien et encore ! [...] Mais ils n'ont pas vraiment de vraie information scientifique ni pharmaceutique.

Dans la consultation, au moment de la prescription on discute de la prescription et on prend le

temps de parler du générique, [...] c'est le rôle de l'éducation thérapeutique.

Tout se joue dans l'éducation thérapeutique du patient pour qu'il apprenne correctement pour une bonne observance, pour permettre au patient d'aller mieux.

Dialogue, inscription sur l'ordonnance de toute la conversation, parfois fourniture d'une petite fiche pour rappel de tout ce qu'on leur dit par ex : des **recommandations, modalités de prise de ce traitement** (à faire fondre sous la langue 15 min, sans boire etc ...) Je pense que déjà ça c'est la partie la plus importante de la consultation.

Ph 1 L'enjeu est **d'améliorer le dialogue**, et avant tout de demander au patient ce qu' 'il vit avec son traitement. Tout est une histoire de dialogue, de prendre en compte l'expérience du patient avec son traitement, [...] ça sera plus facile de lui faire accepter son traitement.

Ph 2 Ca c'est comme pour tout médicament, je pense que **le médecin doit informer le patient**, il existe du princeps du générique, ils ont la même efficacité, le pharmacien va vous proposer du générique, surtout pour une initiation de traitement, je pense que le médecin devrait dire quelque chose, peut-être qu'ils ne le disent pas assez ... je ne sais pas. Il faut le rassurer, ben et puis lui demander de faire part des problèmes qu'il peut rencontrer je pense que c'est le minimum.

M 6 L'avantage d'une discussion libre, permettrait de mieux se rendre compte des différents de l'acceptation et des détournements réalisés avec ces molécules.

M 4 Ils sont peu informés, ils le sont un peu par la force des choses par les pharmaciens, mais ils l'acceptent mal car c'est un peu imposé à ce moment-là. [...] La plupart du temps ils ne savent pas trop qu'il existe un générique. Pour un médicament comme celui-là s'il n'y a pas d'informations en amont alors obligatoirement à mon avis ce sera mal accepté.

### 3.4 Données du discours des patients

#### 1. **Relation Patient/Traitement**

P1 Mon Subutex®, ben dès le matin tu vois je me sens vraiment pas bien et je suis en manque si je l'ai pas, alors les **remplacer par un générique sûrement pas**.

P2 Si je ne prends pas mes comprimés de Subutex®, et ben je peux être sûr d'avoir des douleurs partout dans le corps, et de vraiment être en manque. **Dès que c'est pris, ça va un peu mieux**, j'ai moins cette envie...

P3 J'en prend tous les jours, **c'est ma façon d'être bien** la journée, euh ... je sens le punch avec et je ressens pas les effets de manque.

P4 *C'est sûr le Subutex® pour arrêter c'est pas le top, je suis toujours accro à ça ... après c'est personnel... l'héroïne ou le Subutex®, en ce moment je préfère le Subutex®.*

P5 *Personne ne sait que je suis sous Buprénorphine, c'est déjà quelque chose d'assez difficile pour moi alors j'en parle pas à beaucoup de monde. **Ca va beaucoup mieux avec ce médicament**, j'ai quand même peur qu'un jour mon médecin refuse de renouveler mes ordonnances. Je pense quelquefois à complètement m'arrêter mais j'ai peur de tout foutre en l'air et de replonger.*

P6 *Quand je trouve pas de médecins qui veulent m'en donner, j'en achète, du Subutex® hein... quand même dans la rue, **j'en ai trop besoin**... je peux rien sans...*

P7 *Ce traitement-là, pour moi il est tellement important que dès que je l'ai, je le prends sans attendre. Ca calme mes sueurs, mes angoisses et tout ... **Tout dépend de ça !***

P8 *Pour moi, c'est tout un **rituel**, j'ai ma façon de faire, mes gestes, mes habitudes...*

## **2. Perception et avis sur les génériques des TSO.**

Ils sont 6 patients à ne pas accepter les génériques pour des raisons d'efficacité, d'effets ou de galénique :

P1 *J'ai essayé une fois le générique pour faire plaisir à mon médecin, et il m'avait promis que si ça me plaisait pas, il me remettait mon ancien Subutex®. Alors **j'ai essayé**, et j'ai pas aimé, j'ai trouvé que ...euh ... **c'était vraiment différent** au niveau de la forme, du goût, de la boîte et tout ça quoi...*

P3 *Pfffff... je trouve ça nul, ceux qui fabriquent ça ne savent pas ce que c'est. Pour les couper, c'est la vraie galère, et je suis obligé d'en prendre plus pour avoir le même effet qu'avec le Subutex®. Ils sont trop petits, et sous la langue ça fond pas de la même façon... **alors pour moi c'est pas la même chose**. Comme je viens ici, et qu'ici on donne plus que du générique alors je passe mes journées à aller voir des médecins et les pharmacies, pour avoir le vrai médicament.*

P8 *Je ne les supporte pas, je ne les aime pas, ils me mettent en état de manque et ils sont **beaucoup moins efficaces**.*

P6 *Ben, je veux bien qu'on me dise que c'est la même molécule, mais si je me souviens bien du Subutex®, ya quand même plein de différences...J'ai l'habitude de prendre 8mg, et avec le générique **les "effets" attendus n'étaient pas les mêmes**, alors j'ai demandé à mon médecin qu'il me remette « Non Substituable » sur l'ordonnance.*

P4 *Moi, j'ai essayé le générique et à chaque fois, j'ai des douleurs et **ça marche pas** je me sens*

*toujours en manque même après l'avoir pris. Je sais pas ce qu'ils mettent dedans mais c'est pas la même chose à mon avis, c'est pas pareil.*

*P9 C'est pas pareil... alors ici ya plus que du générique, alors moi je le prends quand même parce il m'en faut, mais si je peux le dealer ou l'échanger contre du vrai Subutex® eh ben je le fais...*

A l'inverse, 2 patients disent préférer la forme générique, un pour des raisons de goût, l'autre pour l'image qui est associée au médicament.

*P2 Ca fait 6 mois, que je suis sous générique Arrow® je crois et **je n'ai pas vraiment remarqué de différence**, sauf peut-être un meilleur goût que le Subutex®, un peu citronné, c'est vrai que ça passe mieux. Moi je m'en fous parce que je sais que c'est pareil alors ça ou ça, tant que j'ai l'effet que je veux. Il est aussi plus facile à avaler, ça passe mieux.*

*P5 Le générique et le Subutex® ? non je n'ai remarqué aucune différence, le générique marche de la même façon et **je préfère même le générique**, parce qu'il a un nom plus compliqué, et c'est mieux par rapport à mon environnement, le Subutex® est trop connu, euh comment dire, il a une image trop péjorative... Dès que les gens entendent ou voient Subutex®, ils ont peur, je le vois, et je le sais, tandis que **la buprénorphine ils savent moins**, et du coup n'y font pas attention, et c'est mieux, **c'est plus réconfortant pour moi**.*

### **3. Usages détournés et génériques des TSO.**

Parmi les 9 patients, ils sont 5 à avouer un usage détourné :

*P1 Ouais, **ça m'arrive de détourner le Subutex® et le générique aussi**. C'est vraiment pas la même chose. A mon avis, c'est juste à cause de la marque, c'est dans la tête tout ça, c'est psychologique. Mais euh... en fait je trouve qu'il est trop petit et pour les traces, c'est pas génial. , mais j'ai remarqué que ça craignait moins au niveau des veines ...*

*P3 Le problème c'est que dans le Subutex® générique, il y a du talc, et c'est vraiment une merde parce que ça fait des problèmes au niveau de la peau. Je trouve que **faire des fixs avec le générique est plus dangereux**. Et puis, il paraît que ça encrasse plus les poumons, je sais pas en fait ... ce sont les excipients qui sont mauvais, ils se collent aux veines et aux poumons, ça fait une espèce de mélasse.*

*P4 Bah générique et Subutex® en trace c'est kif-kif....mais je trouve que quand on l'écrase pour faire des rails ça fait plus en quantité même si le comprimé est plus petit...*

*P7 Je pense que y'a une différence au niveau des choses qui entourent le médicament , je sais plus comment on appelle ça déjà, mais ce qui est sûr c'est **qu'en injection, c'est plus chaud à faire***

*avec le générique.*

P8 *Je fais souvent des fix de Subutex®, mais on m'a dit qu'avec le générique, il y avait plus de problèmes cutanés. En fait, ils veulent nous empêcher de faire des taquets, c'est ça ? Parce qu'en injection l'effet du générique est nul.*

#### **4. Information et degré de connaissance de la Buprénorphine générique.**

P1 *Les génériques, je les connaissais en fait pour toutes les autres pathologies mais je savais pas qu'ils en foutaient vraiment partout ... **pour moi, c'est une arnaque** et moi euh ...je leur conseillerais d'arrêter tout ça, ça n'apporte pas grand-chose, je pense.*

P2 *Je connais un peu les génériques, pour moi **c'est le même médicament** mais quelques trucs qui changent comme la forme ou la boîte mais c'est de toute façon la même chose, sinon ils ne diraient pas que c'est pareil.*

P3 ***Je ne connaissais pas**, c'est mon médecin qui m'en a parlé ... je n'ai pas tout compris mais de toute façon je n'en veux pas, c'est comme ça.*

P4 *On dit souvent « ne vous inquiétez pas, c'est exactement la même chose » mais moi je ne comprends pas, si c'est vraiment la même chose alors **pourquoi c'est pas vraiment les mêmes effets ???** Quand il n'y aura plus aucune différence, peut-être que j'en prendrais mais c'est pas sûr.*

P5 *Le **médecin et les pharmaciens** m'ont bien **expliqué la distinction** nom de marque/générique, c'est le même principe actif contenu dans le cachet, ce ne sont que des différences extérieures alors oui je leur fais confiance, ils savent ce qu'ils disent quand même.*

P6 *Un générique du Subutex® à mon avis, **c'est quand même une sous-marque**, et y'a **moins de qualité** ... de toute façon c'est moins cher ? donc euh ... en général quand c'est moins cher, on sait à quoi s'attendre... Moi je n'aime pas la pression que les médecins ou les pharmaciens peuvent me mettre... je veux un libre choix, c'est le minimum !*

P7 *Non, je connais pas toutes ces histoires de génériques et **ça m'intéresse pas trop** de toute façon... J'ai un truc qui marche le Subutex®, et je le garde.*

P8 *Bah, je ne sais pas, je suis pas très cultivé alors tout ça moi il faut pas m'en parler parce que **je comprends pas**.*

P9 *Ouais je suis un peu à le courant, j'en entend parler mais bon ... (rires), je ne suis pas un toubib pour parler de ça ...*

## 5. Relation avec les acteurs de santé et attentes.

P1 *Je n'ai pas de problème particulier sur les génériques avec mon médecin, il sait que je veux alors **il me met Subutex® sur l'ordonnance**. Le problème c'est qu'en fonction de la pharmacie où je vais, **le pharmacien fait plus ou moins du forcing** et je n'aime pas ça... Moi il me faut du Subutex® et pas autre chose. Alors à chaque fois, il faut qu'il mette Non Substituable et comme ça, ça passe...*

P2 *J'ai **d'excellentes relations avec tous ceux qui m'aident** : médecin, pharmacien, psychologue et j'ai très bien accepté le compromis des génériques. C'est déjà bien d'avoir accès à des soins ... alors tant que ça marche, je ne suis pas difficile.*

P3 *Comme partout y'en a des très bien des médecins et des pourris... Y'en a, tu vois ils essaient de comprendre nos souffrances et nos problèmes, d'autres ils veulent pas de nous dans leur cabinet et ça se sent. J'ai toujours l'impression que les médecins sont débordés et quand les médecins me proposent les génériques et que je refuse, ils insistent pas...*

*Les pharmaciens c'est pareil ... selon où on va on est bien traité ou pas ...Mais on sent que donner du Subutex®, ça les énerve quand même, quand on s'amène avec à chaque fois le papier du médecin ou y'a marqué Subutex®.*

P4 ***Moi je lui parle pas trop au médecin**, il me demande comment ça va et puis il me donne mon traitement. **On a l'habitude**. Pour les génériques, je lui avais dit que ça n'allait pas du tout, et il fait pas d'histoires.*

P5 *Le médecin et pharmacien m'ont **très bien informé et rassuré**, sûrement parce que j'étais curieux et à l'écoute... je sais pas si ça se passe comme ça avec tout le monde. Euh ... ben ça fait que **j'ai accepté sans aucun problème le passage au médicament générique**.*

P6 *Les génériques le médecin ne me les propose plus ... Mais selon la pharmacie où je me rends, je rencontre **une certaine résistance**, alors euh il faut à chaque fois réexpliquer, renégocier surtout quand le médecin n'a pas marqué « Non Substituable » en toutes lettres... je trouve ça plutôt pesant....*

## **PARTIE III DISCUSSION**

### **1. Les limites liées au thème d'étude.**

La problématique des médicaments génériques dans le cadre des TSO est un sujet très sensible, et il n'est pas rare de rencontrer des avis complètement divergents, en fonction des personnes interrogées, de leur vécu, de leur expérience, et de leur sensibilité.

Du côté des professionnels de santé, il ne faut pas oublier que chaque individu est unique, appartient à une génération plus ou moins impliquée dans le thème abordé. (Rappelons que ce n'est qu'en 1995, que les TSO ont vu le jour).

Des conflits d'intérêt avec les laboratoires et les visiteurs médicaux sont peut être un facteur à prendre en compte chez les médecins, tandis que les laboratoires et les grossistes peuvent exercer une influence sur les pharmaciens.

Ces différences se rencontrent aussi bien chez les acteurs de soins, que chez les usagers.

Ainsi, ayant une relation très particulière avec leur maladie et leur traitement, beaucoup d'avis et d'opinions ont été recueillies, qui diffèrent selon les modalités de consommation, l'influence de l'entourage, la relation avec les soignants ...

Tous ces facteurs ne font que mettre en évidence la complexité du thème d'étude retenu.

Les génériques étant toujours d'actualité, et en plein essor, le débat promet encore de nombreuses oppositions et avis différents.

#### 1.1 Limites liées au choix de la méthodologie qualitative

##### 1.1.1 Les limites liées à la constitution de l'échantillon

L'aspect qualitatif de ce travail imposait d'aller à la rencontre de différentes personnes d'horizons variés. Ainsi, médecin généraliste en cabinet, ou en structure d'accueil, médecin exerçant en CSAPA, médecin spécialiste ont été contactés. Il en a été de même pour les autres professions de santé. Le but de l'échantillon n'était donc pas la représentativité mais le fait qu'il puisse être riche et diversifié.

Des professionnels ont été contacté par l'entremise du réseau CEIP, d'autres ont été démarchés spontanément. Un des biais possibles dans ce travail, peut se trouver dans le fait qu'un grand nombre de personnes interrogées étaient de la région Marseillaise.

De même, avoir intégré une structure d'accueil bas seuil peut être à l'origine d'un biais important au niveau des réponses des patients, ces derniers étant très souvent des conditions précaires et difficiles, plus que par rapport à des patients issus de CSST ou de cabinet médical de ville.

Les médecins choisissaient les patients qui pouvaient être interrogés, ainsi certains patients ne m'étaient pas proposés, comme ceux qui pouvaient manifester un comportement violent, ou ceux qui étaient sous l'emprise d'une drogue au moment de leur passage dans la structure, ou encore ceux qui ne pouvaient pas répondre à un entretien faute de maîtriser suffisamment la langue française. Cette sélection de la part des médecins a pu être à l'origine d'un biais de sélection important, aboutissant à une perte qualitative de données, seuls les patients « interviewables » étant proposés.

#### 1.1.2 Les limites liées à la méthodologie d'entretien

Dans le cadre d'une enquête par entretien, l'enquêteur lui-même peut être à l'origine de biais. En tant que procédure donnant au chercheur un accès à des expériences particulières de l'informateur, l'entretien est sensible aux biais. (Sudman & Bradburn 1974)

Ainsi pour ne pas influencer les réponses des patients, j'ai le plus souvent évité de préciser aux patients mon statut d'étudiant en Pharmacie et mon parcours. La plupart du temps, je même présentais comme étudiant ou stagiaire sans plus de précisions, enquêtant sur la Buprénorphine générique.

Au niveau de la retranscription, l'usage du dictaphone a presque été accepté dans tous les cas, mais des biais peuvent exister, liés à une mauvaise compréhension de la réponse de l'informateur, ou une modification non pertinente de l'ordre des questions au fil de l'entretien. En effet, des facteurs tels que une certaine reformulation des questions, le ton de la voix, la réaction même subtile aux propos entendus et ses commentaires, peuvent entrer en ligne de compte et être à l'origine de biais plus ou moins marqués.

De même, les répondants peuvent ne pas savoir répondre aux questions, faute d'une mauvaise compréhension, ne pas vouloir y répondre par gêne ou blocage, ou dissimuler la vérité pour des



raisons qui leurs sont propres.

Lors du déroulement de l'entretien, il a bien été fait attention à n'apporter ni approbation ni improbation aux propos entendus afin de ne pas influencer le discours de l'interviewé.

De même, les questions du guide d'entretien étaient formulées de la sorte que la question ne soit pas trop directive, tout en laissant cependant une pleine liberté d'expression aux personnes interrogées.

## 1.2 Les limites liées à la méthodologie d'analyse

Le ton le plus neutre possible a été adopté mais il est indéniable que dans la retranscription et la discussion sur les données acteurs de santé et patients, une part d'auto-subjectivité, liée à mon cursus, mes connaissances et opinions est bien présente. Ces biais d'interprétation ne sont donc pas négligeables et les éventuelles conclusions ou hypothèses de ce travail sont donc à considérer avec recul.

## **2. Perspectives et Mesures proposées dans le champ de l'éducation à la santé.**

### 2.1 Discussion à propos de la perception des molécules génériques du Subutex® auprès des soignants et la place qu'ils occupent au sein des TSO.

Le discours des acteurs de soins, de façon générale est très homogène. Ils sont unanimement d'accord sur le fait que les génériques apportent un avantage économique indéniable, et qu'ils ont été instaurés dans un but de préservation de la qualité du système de soin français, au vue de la situation déficitaire actuelle. Ils ne voient pas d'inconvénients, pour peu que les molécules soient identiques, à l'arrivée sur le marché de molécules à moindre prix.

Beaucoup de médecins ont soulevé le fait que ces dernières présentent des avantages non négligeables, en apportant des dosages nouveaux (1mg, 4 mg et 6mg), et en diversifiant la prise en charge, ce qui permet ainsi une prise en charge thérapeutique plus précise qu'avec la molécule princeps. Les nouveaux dosages proposés par les spécialités génériques permettraient donc une meilleure prescription, et une prise en charge plus appropriée du patient.

En prison et au sein des hôpitaux, cela semble apporter, selon les praticiens interrogés, beaucoup d'avantages comme la présentation unitaire en blister prédécoupé avec rappel des

principales informations sur le médicament, sa dénomination, son dosage, son numéro de lot et sa date de péremption. Cette présentation permet une meilleure identification et une meilleure sécurisation du circuit du médicament.

Depuis quelques années, le changement pour des prescriptions en DCI compte beaucoup par rapport à la prescription de ces génériques. Ainsi, certains médecins, pour la plupart avec déjà beaucoup d'expérience, ont fait part du fait que les habitudes de prescription ne sont pas si simples à changer, qu'ils prescrivaient effectivement sous le nom de « Buprénorphine » seulement quand ils y pensaient, mais que le nom commercial Subutex® leur venait plus facilement à l'esprit.

Les médecins récemment insérés rencontrés sont pour la plupart très à l'aise avec la dénomination commune internationale, et souhaiteraient que la pratique se répande surtout au niveau de leurs confrères plus âgés.

Les pharmaciens interrogés mettent en avant le bénéfice économique réalisé par la sécurité sociale et sont très favorables au développement des génériques. Cependant, l'avis des pharmaciens ne peut pas être considéré comme complètement objectif, car il faut penser au fait que la vente d'un médicament générique est en général plus avantageuse en termes de marge qu'un princeps, même si théoriquement les marges arrières n'existent plus.

Quant à la multiplication des formes génériques existantes et des nombreux laboratoires génériqueurs, un médecin généraliste et un pharmacien d'officine, ont fait part de leur agacement par rapport à cette attitude. En effet, selon eux, il existe déjà trop de génériques pour le Subutex®, et en plus de ne présenter pas grand intérêt, cela ne rajouterait qu'une certaine confusion tant au niveau des patients que des professionnels de santé.

Si les études de biodisponibilité semblent être bien acceptées dans leur globalité, certains professionnels restent quand même sur leurs gardes en évoquant le trop grand écart de biodisponibilité existant, et le manque de recul par rapport à ces formes génériques relativement récentes.

Tous les acteurs rencontrés ont souligné la relation très particulière qui unissait les patient et son traitement dans les TSO, que le traitement soit composé de princeps ou de générique. La part du vécu, et la dimension psychologique est une part non négligeable de la dépendance et du traitement. Ainsi, en insistant sur les particularités liées à la dépendance comme les sensations de manque très

présentes, ou les syndromes de sevrage, les professionnels dégagent que la relation patient/médicament est très personnelle et ne se retrouve dans presque aucun autre type de pathologie.

Cette relation est basée sur un équilibre fragile entre patient, acteurs de soin et molécule, et nécessite une négociation constante, et la compréhension de la sensibilité et des habitudes du patient.

Plusieurs médecins nous ont parlé d'un « rituel » presque immuable où chaque geste était important pour le patient, et faisait partie de sa maladie. Une part d'anxiété et une subjectivité importante sont aussi à prendre en compte. Tous ces éléments font dire aux professionnels que la relation Patient/TSO est très importante, et cela peu importe qu'il s'agisse de la molécule princeps ou du générique.

Au moment de la rédaction de l'ordonnance, les médecins ont dans l'ensemble des comportements similaires : si le patient est nouveau, et qu'on est en primo prescription, alors le générique est très souvent proposé, après une brève vérification (connaissez-vous les génériques ? en avez-vous déjà pris ?) pour 3 médecins. Un seul médecin ne demande pas et écrit directement en DCI en attendant la réaction de son patient, enfin un autre dit ne pas vouloir trancher et laisse le choix de la molécule délivrée au pharmacien. On remarque donc qu'en primo-prescription la proposition de molécules génériques du Subutex® semble être courante.

La mise sous Buprénorphine générique est également proposée pour des patients bien stabilisées et qui veulent se sevrer, de même les génériques s'avèrent très utiles quand un dosage bien particulier est préconisé par le médecin, et que la molécule princeps ne permet pas d'obtenir, ou alors indirectement.

En revanche, la plupart des médecins interrogés affirment de pas vouloir changer une personne déjà traité par Subutex® au long cours, et qui s'est habitué à son traitement, de peur de la déstabiliser et d'être à l'origine d'un déséquilibre du traitement. Le raisonnement est identique quand un patient est sous un générique bien précis et dont il est satisfait, les prescripteurs ne se risquent pas à changer pour un autre laboratoire. Enfin, dans le cas où un patient refuserait la molécule générique même sans aucune raison valable, les médecins ont répondu qu'ils cédaient la plupart du temps à leurs exigences.

La relation est plus conflictuelle avec le pharmacien d'officine quand le patient présente une ordonnance où la mention « Non Substituable » ne figure pas. En effet, le pharmacien, malgré ses

efforts pour convaincre le patient, se heurte très fréquemment au refus de ses patients, qui sont bien souvent contraints de retourner voir leur médecin ou de payer la différence. Une pharmacienne se demande même si elle va continuer à commander la molécule générique, vu le grand décalage en nombre de boîtes délivrées entre princeps et générique.

Les acteurs de soin sont au courant et informés des différences galéniques existantes (différence de forme, de goût, de dissolution), et pensent que pour un patient qui est familier avec le princeps, ces différences peuvent surprendre car les habitudes sont fermement ancrées et donc être à l'origine d'un doute sur la réelle équivalence générique/princeps.

Parmi les médecins, aucun ne rapporte d'effets secondaires propres au générique.

Ils sont cependant quatre à avoir remarqué une tendance à l'augmentation des posologies, ce comportement peut s'expliquer selon eux, par le fait que le « nouveau » traitement fasse perdre les habitudes des usagers, et que ces derniers augmentent la dose, par peur de ne pas retrouver l'effet du Subutex®.

En revanche, les pharmaciens signalent une tendance des usagers à exagérer ou inventer des effets indésirables déclenchés suite à la prise d'un générique dans le but de se voir délivrer la molécule espérée. Selon une pharmacienne, la plupart du temps, les effets secondaires supposés s'avèrent être flous et non véridiques.

Le switch Subutex®/générique proposé permettrait au patient d'avoir une image différente de son traitement et de lui-même, une fois les explications faites, le changement passe très bien chez quelqu'un qui a la volonté d'arrêter.

Des médecins disent avoir obtenu de bons résultats lors de switch avec des patients qui prennent correctement leur traitement. Une fois, les éventuelles difficultés surmontées (changement du packaging, goût, boîte, couleur...), l'adaptation se déroule très bien, chez les patients non détourneurs.

Pour les usagers qui détournent par voie intraveineuse ou par sniff, le problème est un peu plus délicat. En effet, les professionnels de santé savent bien que quelqu'un qui est dans la négation totale ou partielle du générique, est peut-être un détourneur dans le cadre de la problématique précise des TSO. Ce détournement peut avoir comme objectif la consommation, la vente ou le deal.

Les usagers habitués au Subutex® savent qu'il est plus facile d'injecter, de diluer ou de filtrer du Subutex® que son générique. Par sa petite taille, sa dureté à être cassé, et la difficulté à l'injecter, il est beaucoup moins « pratique » pour les toxicomanes qui le détournent.

Il est donc logique que l'arrivée des génériques ne favorise pas une augmentation des détournements de voie. Un médecin fait cependant remarquer que pour une certaine catégorie de patients, peu importe le princeps ou le générique, la personne qui détourne est aussi dépendante du geste, et le rite serait dans certains cas plus important que la substance prise.

Le personnel soignant souligne que la majorité des patients ne sont que très peu informés sur les médicaments génériques en général, et encore moins sur les génériques dans le cadre des TSO, avec des patients allant même jusqu'à ignorer leur existence. Les définitions des médicaments génériques sont pour la plupart erronées et basées sur des croyances et des rumeurs.

Selon eux, il existe une réelle absence de connaissance scientifique qui peut être dangereuse puisqu'elle enferme les patients dans leur propre subjectivité, sans aucune base solide, si ce n'est leur vision des choses.

Lors de l'instauration d'un traitement TSO et plus particulièrement par générique, tous les acteurs ont fait part de la nécessité d'une éducation thérapeutique majeure, qui passe par l'information, le dialogue, des explications calmes, sereines et à la portée du patient.

Prendre assez de temps pour expliquer les incompréhensions, pour combattre les fausses informations, mettre des outils à la disposition du patient comme un carnet de suivi s'avèrent être des maillons essentiels d'une alliance thérapeutique solide et durable. Il est certes vrai que dans l'idéal cette éducation doit trouver sa place chez tous les patients et dans toutes les pathologies, mais quand il s'agit de dépendance sévère et d'une catégorie de patient particulière, il convient de mettre encore plus l'accent sur l'importance de cette éducation thérapeutique dans le cadre d'un traitement par MSO.

Ce travail de la part des acteurs de santé pourrait favoriser l'acceptation du générique, restaurer son image particulièrement amoindrie, et rétablir la relation de confiance avec les usagers.

De plus, en cas de mésusage avéré, le médecin pourra essayer de faire sortir son patient de cette spirale, s'il le veut bien, par un switch Subutex®/générique bien coordonné dans le temps et qui permettra d'avoir des chances de diminuer de façon conséquente les « attraites » du détournement.

## 2.2 Discussion sur les visions et pratiques des patients.

Les neuf patients interrogés insistent tous sur le fait que leur relation avec leur traitement princeps ou générique est indispensable. Ils le décrivent comme un élément faisant partie de leur quotidien, et le considèrent comme le moyen de combattre les signes de souffrance et le manque. La plupart ont déclaré qu'ils ne sauraient plus « comment faire » sans leur traitement. Deux patients nous l'ont décrit comme un moyen qui leur permettrait de sortir du cercle de la dépendance.

Sur neuf patients, ils sont six à préférer le princeps pour des problèmes de moindre effet sous générique (N=2), de mauvais goût (N=3), de mauvaise fonte (N=2), de galénique (N=5) ou à cause d'effets secondaires remarqués (N=1). Un patient dit préférer le générique pour son goût et sa facilité à être avalé, un autre pour son image moins dérangeante que le Subutex®.

Un des principaux problèmes que rencontrent les usagers est la difficulté à le couper pour fractionner les prises. Cependant, ils ne savaient pas tous que la barre de ce médicament n'était pas une barre de sécabilité et que le médicament n'était pas fait pour être fractionné.

Devant cette difficulté à les couper, on peut émettre l'hypothèse que cela peut être une des raisons d'augmentation des posologies, affirmations rencontrées dans les discours de certains médecins et usagers. De même, une durée de fonte plus rapide avec le générique peut faire penser, qu'il y a moins de principe actif, et peut également être à l'origine de l'augmentation des posologies. (Hypothèses cependant en désaccord avec les données OPPIDUM 2009 cf. **Annexe 7**)

Le générique est donc présenté de façon générale comme comportant des effets moindres et moins durables dans le temps. Seuls quelques usagers (N=3) de notre échantillon semblent en être satisfaits. Il semble que l'acceptation soit plus aisée quand tout un travail d'information et de communication a été entrepris en amont par les acteurs de santé.

Il existe des structures (milieu carcéral, établissement hospitalier ou structure d'accueil) où seule la molécule générique est disponible (la Buprénorphine générique est imposée par les fournisseurs, et les médecins n'ayant pas d'autres alternatives que de prescrire en DCI). Les patients disent alors se trouver pour certains dans une logique de « dépannage » par la molécule générique en attendant de pouvoir se procurer leur molécule princeps.

Pourtant, certains patients reconnaissent que les différences sont minimales, et que rester sous molécule générique ne les dérangeait pas plus que ça, (même s'il y avait eu des réticences au début), du moment que la molécule procurait son effet.

Dans notre échantillon, il semble que les plaintes sur la galénique des génériques sont essentiellement formulées par les patients qui détournent. (cf. P1, P3, P4, P7, P8)

Ils trouvent ces derniers non appropriés pour les détournements par voie intraveineuse et se plaignent de leur manque d'effet, beaucoup semblent cependant très influencés par des avis extérieurs (« on m'a dit », « j'ai entendu que... », « Il paraît que... »).

Trois parlent d'un risque accru au niveau de l'injection avec les génériques, un usager met en avant son absence d'effet, et un autre considère qu'il n'y a pas de différences si ce n'est le versant psychologique, et considère la molécule générique comme moins risquée en injection.

En revanche, en cas de sniff, par voie nasale, les patients détourneurs ne remarquent pas vraiment de différences (à part une impression de moindre quantité de poudre) et le sniff du générique ne semble pas les déranger.

Beaucoup de patients interrogés ne connaissaient pas les génériques des TSO avant d'en entendre parler par leur médecin ou leur pharmacien. Certains, en avaient appris l'existence à travers les milieux de deal et avaient un très fort à priori contre.

En général, le degré de connaissance des génériques semble assez faible, pour tous les patients, les définitions données ne sont pas très claires, ni très précises.

Les patients savent cependant, que pour avoir la molécule princeps, il est nécessaire de faire spécifier la mention « Non Substituable » sur l'ordonnance, et ne se privent pas de le demander pour certains. Cette mention sur l'ordonnance peut créer des tensions ultérieurement entre pharmacien et patient dans le cadre d'une délivrance à l'officine.

Pour la plupart des patients, il semble que ce soient les pharmaciens qui proposent le plus le passage au générique. Pour eux, les médecins les proposaient également mais moins systématiquement.

Ils avouent plus de facilités à expliquer leur refus de la Buprénorphine générique à ces derniers qu'à leurs pharmaciens.

Beaucoup ont écouté les explications et argumentations des professionnels, mais presque

tous restent dubitatifs face quant à leur adoption, ou encore ne veulent pas en entendre parler.

Les principales attentes importantes pour eux, sont l'écoute des professionnels de santé, leur disponibilité, leur compréhension de leurs souffrances, de leur traitement, et un accompagnement au long cours sur le plan médical, psychologique et social.

### **3. Perspectives et Mesures proposées dans le champ de l'éducation à la santé et de la Santé Publique dans le champ des TSO génériques**

#### **3.1 Former et informer les professionnels de santé.**

Il est nécessaire que les acteurs du système de santé français puissent renseigner les usagers de façon fiable et argumentée lorsqu'un problème se pose sur la problématique des génériques et dans notre cas sur le problème délicat des génériques. Pour cela, leur formation initiale dans les facultés et les universités est primordiale, il est important de faire attention aux enseignements qui y sont dispensés et à leurs possibles conséquences ultérieures.

La formation continue est tout aussi importante, ainsi ils disposent des communiqués et des lettres d'alerte ou d'information de l'AFSSAPS, autorité reconnue comme compétente dans tout problème de santé publique qui pourrait se poser. Toutes ces informations sont également disponibles librement sur leur site internet, facilement accessibles.

L'Assurance Maladie et son site [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr) propose également des communications destinées aux professionnels de santé. C'est elle qui fixe, entre autres, les objectifs des taux de pénétration des médicaments génériques (Pour rappel 50% est le pourcentage à atteindre concernant la Buprénorphine en 2010)

La Haute Autorité de Santé (HAS) tient également un rôle d'information des professionnels de santé et du grand public, et elle est responsable des bonnes pratiques et de la qualité de l'information médicale.

L'AFSSAPS propose en ligne sur son site le téléchargement de la liste des excipients à effet notoire (EEN) qui permet à tout professionnel de disposer d'informations nécessaires, et fiables pour une bonne prise en charge du patient. La presse professionnelle et spécialisée est également indispensable à une actualisation constante des connaissances des professionnels de santé.

Les professionnels peuvent également se tenir à jour, grâce aux sites Internet ayant reçu la



certification HON code. Ces sites sont considérés comme fiables au niveau du contenu proposé.

### 3.2 Etablir un contrat de bon usage de la Buprénorphine générique avec le patient.

Il est nécessaire tant au moment de la rédaction de l'ordonnance que de la délivrance à la pharmacie, de s'assurer que le patient a bien compris la façon dont il devait prendre son médicament (en sublingual, 15 minutes à laisser fondre sous la langue ...).

Ces mesures doivent être régulièrement vérifiées, et par exemple un carnet conseil TSO/Buprénorphine générique pourrait être créé à l'initiative du médecin ou du pharmacien.

Elles demandent certes beaucoup de temps aux acteurs de santé et nécessite une forte implication du patient, mais ces mesures essentielles s'inscrivent dans le cadre du contrat du bon usage du médicament.

### 3.3 Le rôle des différentes professions dans la délivrance de la Buprénorphine générique.

Un des rôles majeur du médecin est de dissiper les craintes liées aux molécules génériques. Dans le cadre des MSO, nous avons vu que la chose n'était pas toujours aisée en raison des spécificités évoquées. En 2002, les médecins se sont engagés à augmenter le nombre de prescriptions en DCI. Un sondage réalisé en décembre 2009 par BVA HealthCare <sup>[16]</sup> montre qu'ils sont plus de 60% à être favorables aux génériques.

Pourtant, encore nombreux sont ceux qui par facilité, prescrivent le nom de marque : ces attitudes sont révélatrices de certaines lacunes quant à leur bonnes pratiques.

Il appartient seul au médecin bien sûr de décider si un passage sous Buprénorphine générique peut se faire, mais celui-ci doit étudier le cas avec objectivité, en évaluant la sécurité du patient et le besoin d'économies de santé demandé à tous ces acteurs.

Le droit de substitution reste une notion relativement récente pour les patients qui étaient habitués à voir les souhaits des médecins respectés. Si depuis octobre 2006, le dispositif « tiers payant contre génériques » <sup>[22]</sup> a montré son efficacité, il reste des classes pharmacologiques comme les TSO qui sont difficilement substituables.

Les pharmaciens doivent redéfinir l'image du générique et se battre contre les clichés qui lui

sont attachés. Ainsi, essentiellement, le travail devra se centrer sur les différences de formes galéniques (forme, enrobage, excipients ...) sur le packaging qui peut être différent, et tout ceci afin d'informer et de rassurer les patients. Enfin, les pharmaciens devront également porter attention à la réalité des effets indésirables rapportés qui ont souvent tendance à accabler la molécule générique.

Il arrive que lors de la prescription ou de la délivrance de TSO générique en officine, un patient émette une objection sur la délivrance de son Subutex® générique. Ces remarques peuvent être mal formulées, voire déplacées ou agressives. Il est important de comprendre que le patient derrière son objection est peut-être en manque de confiance. Il est nécessaire de répondre posément au patient en n'hésitant pas à reformuler autant que possible les éventuelles interrogations et zones d'ombre. Les acteurs de santé doivent essayer de chercher la raison profonde de l'objection.

Il est important lors de la proposition de mise sous Buprénorphine générique de formuler la proposition en termes clairs, simples et positifs, ce qui pourra augmenter les chances de succès.

Si malgré toutes ces mesures, le patient oppose toujours un refus catégorique, il n'est pas conseillé de continuer à insister, de peur d'obtenir un renforcement des raisons du refus.

Depuis 2002, la CNAM est en mesure d'informer les médecins prescripteurs et les pharmaciens sur les cas des patients bénéficiant de multi-prescriptions. Certains de ces signalements peuvent déboucher sur des mesures répressives (convocations, lettres de rappel, déremboursement).

Aujourd'hui, la pression de l'Assurance Maladie sur les pharmaciens se fait plus forte, elle fixe en effet, pour l'année 2010 un taux de pénétration du Subutex® générique qui devrait être égal à 50%. Cet objectif est accompagné de contrôles et de lettres de rappel, ne fait qu'augmenter la pression sur les pharmaciens qui doivent trouver le bon compromis entre éducation thérapeutique, observance du patient et économie de la santé.

### 3.4 Actions en faveur des génériques

Une étude IFOP de 2007 <sup>[18]</sup> montre que les français ont un très haut niveau de confiance vis-à-vis des professionnels de santé. Il est donc nécessaire de travailler et de préserver cette image de confiance en privilégiant le dialogue entre acteurs de santé et usagers.

De plus, le panel interrogé par cette étude montre que 49 % des patients interrogés, ont davantage confiance dans le générique, s'ils en connaissent le fabricant. D'où l'intérêt des

campagnes récentes de promotion des génériques par le laboratoire Biogaran® en 2009 visant à améliorer l'image des médicaments génériques. (Spots télévisés, encarts publicitaires, actions de parrainage, Internet...).

Il faut donc bien comprendre qu'il est nécessaire pour la bonne acceptation d'un traitement générique TSO, de miser sur une meilleure connaissance des médicaments génériques par les patients, mais aussi se débarrasser de l'image négative souvent associée aux génériques.

De multiples actions et campagnes ont été réalisées à la fois auprès des professionnels de santé et du grand public : campagne de publicité, affiches, réalisation de guides.

La CNAM s'adresse aussi directement par courrier aux assurés qui ont refusé la substitution en leur expliquant l'intérêt des génériques, tandis qu'elle remercie ceux qui les acceptent.<sup>[17]</sup>

Des campagnes de sensibilisation des caisses d'Assurance Maladie ont été menées et doivent encore l'être, par l'intermédiaire de tous ces moyens. Ces supports sont alors mis à disposition des patients dans les pharmacies, ou dans les salles d'attente de cabinet médical.

Ainsi, récemment en mai 2009, l'AFSSAPS publie une brochure intitulée « Ce que vous devez savoir sur les médicaments génériques : les 7 règles d'or » (**Annexe 10**)

Ce document s'adresse directement et clairement au patient, et a pour objectif d'instaurer un climat de confiance.

Lors d'un entretien, un professionnel a décrit comment il avait réalisé le switch princeps/générique dans son établissement, en accord avec toute son équipe. Une étude de faisabilité de changement avait été réalisée avant l'application de ces mesures. Leurs principales inquiétudes cependant, se basaient sur les réactions possibles des usagers pour la plupart très habitués à leurs produits, et surtout très sensibles à « l'image de marque » du médicament.

Leur équipe a alors mis en place une véritable campagne d'éducation à la santé en menant auprès des patients des campagnes d'information sur la molécule générique, et en proposant de répondre à toute interrogation que pourraient avoir les usagers, notamment sur des points habituellement sensibles comme l'efficacité, la qualité, la bioéquivalence, le statut légal de ces génériques ...

Cette campagne d'information utilisait de grandes affiches fournies par l'Assurance Maladie et mettait des dépliants à la disposition des patients.

D'abord confrontée au refus des patients, la campagne a commencé lentement à faire son effet. Les détenus ont apprécié la campagne, et étaient d'autant plus rassurés qu'ils savaient grâce aux affiches que les médicaments donnés en prison, étaient les mêmes que ceux dispensés à l'hôpital.

L'implication de toute l'équipe médicale et paramédicale était indispensable, des réunions de service ont alors eu lieu afin de mettre en place le « bon usage du médicament » dans le cas de la Buprénorphine générique. Ainsi, chaque acteur de santé dispose d'un rôle dans le traitement du patient, en l'aidant à le prendre de la façon la plus correcte possible.

Dans un souci de cohérence et d'harmonisation des réponses de l'équipe données aux patients, des protocoles ont été créés avec les cas de figures possibles et les démarches à suivre. (Primo-prescription, Subutex®/générique, générique/générique).

Il se trouve qu'aujourd'hui, le générique est plutôt bien accepté au sein de cette structure, et que les mesures mises en place ont trouvé une vive réussite auprès des patients.

En somme, il faut que le médicament générique semble fiable et sûr pour instaurer un climat de confiance et de sécurité. En effet, les principales raisons invoquées par les patients lors des refus sont liées à des prétextes, ou sinon sont le reflet d'une information insuffisante.

Une éducation devrait sans doute se faire par le biais de la publicité et de l'information médicale grand public. Ainsi, un des laboratoires génériqueurs les plus actifs ces dernières années est sans équivoque le laboratoire Biogaran. (Campagne de 2006 « Votre santé nous est précieuse »)

Il développe la communication grand public des médicaments génériques à l'aide de spots télé, radio, encarts publicitaires, force du web ...

Ce genre de programme est bénéfique sur plusieurs points :

- il permet de rassurer les patients sur la qualité des médicaments délivrés.
- il y a là un rôle d'éducation, puisqu'avec le développement d'un packaging et de notices claires, on ne peut qu'améliorer l'observance des patients.
- il permet aux professionnels de santé d'être plus en confiance

Le packaging est un élément très important pour les laboratoires génériqueurs, en effet dans le cas d'une molécule générique comme la Buprénorphine, il est extrêmement important car il véhicule l'image même de tous les médicaments génériques. Il peut amener à une mauvaise

observance si le patient ne reconnaît pas sa molécule, ou la considère comme un « autre médicament ». Une présentation claire, des intitulés espacés, la présence de pictogrammes, et le bon choix des couleurs sont autant d'éléments qui peuvent rassurer et mettre en confiance les usagers. **(Annexe 11)** C'est l'image même du générique qui est mise en jeu, et cela requiert la plus grande précaution.

Enfin, rappelons la diversité des supports d'information mis à la disposition des patients, qu'il est nécessaire de développer pour faire évoluer les mentalités. (DVD, plaquettes, dépliants, slogans chocs...)

### 3.5 Cas du princeps qui reste non substituable

Les conditions entourant un traitement par TSO étant complexes, il est du libre de choix du médecin de pouvoir délivrer à des patients particuliers la molécule princeps. Cependant, cette prescription de Subutex® doit être justifiée et reposer sur des raisons valables.

Il est évident que les souhaits du patient dans ce type de prise en charge sont très importants, et à prendre en compte au niveau de l'observance.

Si le cas d'un détournement est avéré, les médecins doivent accompagner au mieux les patients dans une démarche de réduction des risques, en proposant notamment les dispositifs prévus à cet effet tels que les Stéribox® ou les récents modèles de filtres, Stérifiltres®, afin de prendre en charge les patients de façon optimale.

# CONCLUSION

Au terme de ce travail, le statut particulier de la Buprénorphine et la relation de dépendance très forte et très personnelle vis-à-vis de ce traitement semblent avoir été mis en évidence. La mise sur le marché d'un médicament générique d'un médicament de substitution aux opiacés, doit donc être étudiée avec attention.

Si pour les professionnels de santé, les génériques du Subutex® représentent un réel avantage en termes de prise en charge thérapeutique, et d'économie pour la santé ; il ne faut pas oublier que cette molécule n'échappe pas aux représentations communes aux médicaments génériques et qu'elle peut être très mal acceptée à plusieurs niveaux par les patients pour diverses raisons.

Pourtant, les conclusions des différentes études réalisées à la demande des instances de santé concluent que dans une grande majorité des cas, le générique est aussi fiable et sûr d'emploi que les molécules princeps.

Il ressort donc que les arguments et les refus des patients ne sont pas toujours fondés, et qu'ils sont souvent basés sur des prétextes ou peuvent être le reflet d'une information insuffisante.

C'est dans ce sens qu'une éducation à la santé devrait avoir toute sa place, tant au niveau de la mise en place et du suivi du traitement du patient, que sur l'image qu'il peut en avoir.

Tous les acteurs ont un rôle à jouer, chacun à son niveau, et c'est grâce à une alliance thérapeutique solide et durable centrée autour du patient, que des changements pourront avoir lieu.

Leur objectif commun est donc de trouver le bon compromis entre conseil optimal au patient en termes de sécurité, d'efficacité, et de précautions d'emploi mais aussi de participer aux efforts demandés par la Sécurité Sociale et les Caisses d'Assurance Maladie.

Il est fort probable que ces représentations sur la Buprénorphine et les mentalités continuent d'évoluer, (notamment avec la sortie prévue de la Suboxone®), il faut donc que tous les acteurs de ce système puissent être en mesure de comprendre et d'appréhender les attitudes des usagers, tout en leur offrant la disponibilité et l'écoute nécessaires à leur bien-être.

## BIBLIOGRAPHIE

[a] Source Sécurité sociale [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr) Rubrique Documentation

- 1 Commission de la Concurrence du 21 mai 1980 BO de la Concurrence et de la Consommation n°13 du 17 juillet 1981
- 2 Article L.5121-1, 5<sup>ème</sup> alinéa du Code de la Santé publique
- 3 Loi n°2004-810 du 13 août 2004. JO du 17 août 2004
- 4 Génériques : Point à fin avril 2008 – Assurance Maladie – 5 juin 2008
- 5 A. Sarradon-Eck, M.-A. Blanc et M. Faure.  
Des usagers sceptiques face aux médicaments génériques : une approche anthropologique Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique Vol 55, N° 3 - juin 2007 pp. 179-185
- 6 Ganther JM consumer perceptions of risk and required cost savings for generics prescriptions drugs, J Am Pharm Assoc (Wash), 2000; 40 (3) : 378-83
- 7 [Kjønniksen I](#), [Lindbaek M](#), [Granås AG](#) Patients' experiences with and attitudes to generic substitution, Tidsskr Nor Laegeforen, 2005; 125 (2) : 1682-4
- 8 Fainzang S, Médicaments et société. Le patient, le médecin et l'ordonnance, Paris, PUF, 2001.
- 9 M. L. Laroche, S. Crepin, L. Merle. Pharmacovigilance des médicaments génériques et apparentés. Lettre du pharmacologue 2005, volume 16 n° 3 ; 87-94.
- 10 Utilisation des médicaments génériques des anti-épileptiques en France : résultats d'une enquête auprès des neurologues et revue de la littérature. Rev Neurol 2007 ; 163 :455-61
- 11 Kramer G, Dennig D, Schmidt D et al. Generics in antiepileptic drug therapy : what has to be established? Akt Neurol 2005; 32: 275-8
- 12 Les médicaments génériques et les médicaments princeps sont-ils équivalents du point de vue clinique ? Y a-t-il des précautions d'emploi ? Epilepsies 2007 ; 19 (1) : 6-10
- 13 DOROSZ P. Guide Pratique des médicaments 2010. 29<sup>ème</sup> Edition. Maloine, 2010, 1861 p.

- 14 AFSSAPS Plan de gestion de risque des spécialités pharmaceutiques contenant de la Buprénorphine, Avril 2007 1 p.
- 15 Sudman, S., & Bradburn, N.M. (1974). Response effects in surveys. Chicago : Aldine.
- 16 “Médicaments génériques, plus de 2/3 des médecins y sont favorables” Article le Parisien 17 Mars 2010.
- 17 « L’assurance maladie veut gagner la bataille des génériques »  
[http://www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq149\\_84\\_dossier.pdf](http://www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq149_84_dossier.pdf)
- 18 MAZIERE M. Baromètre IFOP sur les génériques, la confiance grandissante des Français. Le quotidien du pharmacien, 12 novembre 2007, n°2530, p5.
- 19 EMEA-CHMP : note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence.
- 20 Stéphane Beaud et Florence Weber, *Guide de l’enquête sur le terrain*. Paris La découverte 2003. (pp235-290).
- 21 AIDES, INSERM. Attentes des usagers de drogues concernant les traitements de substitution : expérience, satisfaction, effets recherchés, effets redoutés. Paris : AIDES/INSERM 2001.



## **LISTE DES ANNEXES**

ANNEXE N°1 : Progression du Taux de génériques en 2009

ANNEXE N°2 : Commission Nationale de Pharmacovigilance Réunion du 29 janvier 2008 sur « l'Enquête officielle relative aux médicaments génériques des antiépileptiques ».

ANNEXE N°3 : Lettre aux professionnels de santé : Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique.

ANNEXE N°4 : Liste de toutes les spécialités disponibles à base de Buprénorphine

ANNEXE N°5 : Liste des composants Subutex® 8mg (Thériaque) Réf. Officielle AMM 14/01/2009

ANNEXE N°6 : Liste des composants Buprénorphine Arrow 8mg (Thériaque) Réf. Officielle AMM 22/12/2008

ANNEXE N°7 : Tableau OPPIDUM 2009 des modalités de consommation de la Buprénorphine (formes Subutex® et génériques).

ANNEXE N°8 : Guide d'entretien Professionnels de Santé.

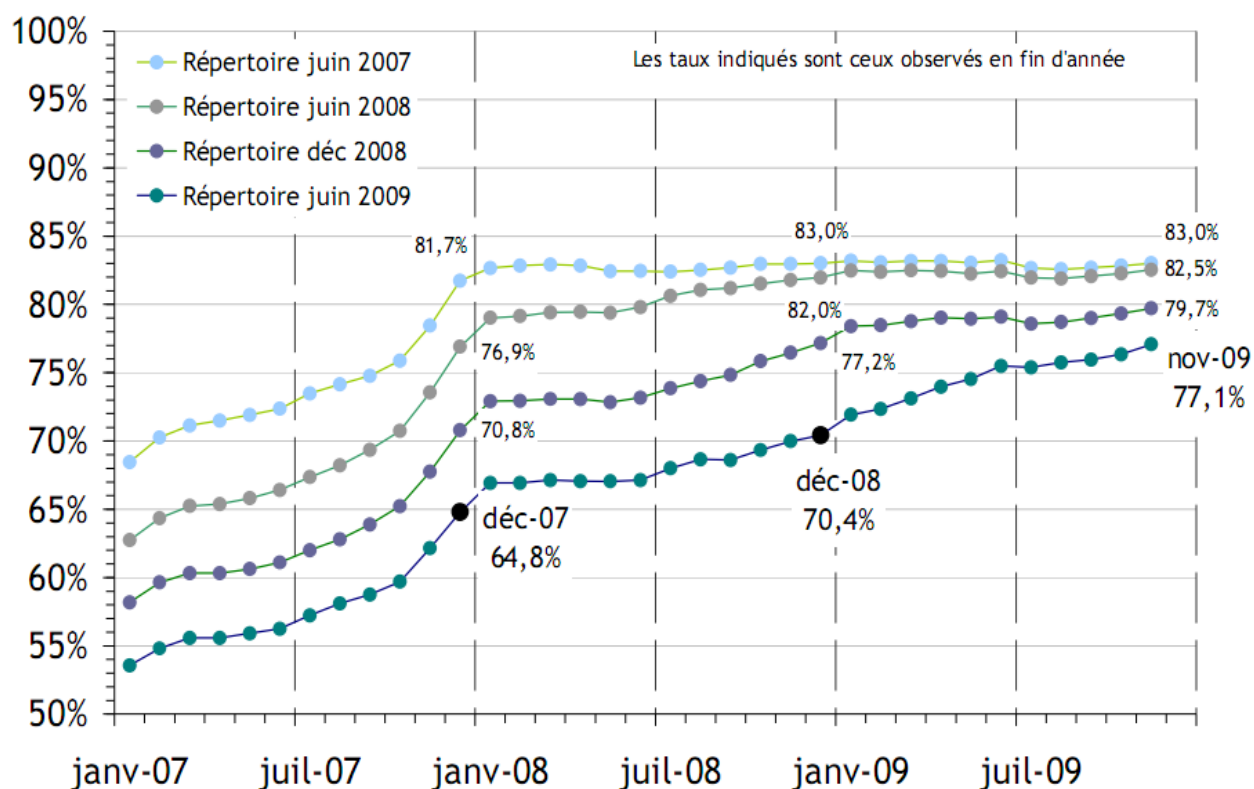
ANNEXE N°9 : Guide d'entretien Patients.

ANNEXE N°10 : Guide AFSSAPS « Ce que vous devez savoir sur les médicaments génériques »

ANNEXE N°11 : Conditionnement et bon suivi des traitements selon le laboratoire Biogaran®

## ANNEXE N°1 Progression du taux de génériques en 2009.

### Une progression du taux de génériques de près +7 points en 2009





## COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Réunion du 29 janvier 2008  
(extrait du projet de compte-rendu)

*Ce compte-rendu sera définitivement adopté au cours de la Commission nationale de pharmacovigilance du 25 mars 2008.*

### Enquête officielle relative aux médicaments génériques des antiépileptiques

#### **A. PRESENTATION DES DONNEES**

##### **1 - Introduction**

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Rennes a présenté les résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance sur les médicaments génériques d'antiépileptiques. Cette enquête a été décidée lors du Comité Technique de pharmacovigilance du 4 septembre 2007. Elle fait notamment suite à la publication d'un communiqué de presse de la Ligue Française Contre l'Epilepsie le 3 juillet 2007, prenant position contre la substitution générique des antiépileptiques. Elle vise à confirmer ou non le signal relatif à une augmentation du nombre de notifications d'effets indésirables associés aux spécialités génériques d'antiépileptiques en particulier des cas de convulsions, de recrudescence de crises et d'inefficacité. Cette enquête a été présentée lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 8 janvier 2008.

##### **2 – Méthodologie**

L'enquête a couvert la période du 31/10/2000 (date de commercialisation du premier générique en France) au 30/09/2007.

Les requêtes ont porté sur les cas français et internationaux, à partir d'une liste de termes MedDRA prédéfinie. L'enquête a porté sur l'ensemble des cas français de convulsions, recrudescence de crises et inefficacité, enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et dans les bases de données des laboratoires commercialisant des médicaments princeps et/ou des médicaments génériques antiépileptiques.

De cette étude ont été exclus, notamment, les cas de confusion/hyponatrémie (sans convulsions) et les encéphalopathies avec hyperammoniémie, les surdosages intentionnels, les cas insuffisamment documentés, les cas dans lesquels l'épilepsie n'était pas l'indication du traitement.

Une analyse globale de toutes les observations rapportées et l'évolution des chiffres de vente sur la période ont été demandées à chaque laboratoire. Il importait en effet de définir les circonstances d'apparition des crises d'épilepsie et de calculer un taux de notification pour les princeps et pour leurs génériques.

Les observations concernant DEPAKINE ont toutes été revues pour calculer au plus près le taux de notification et le comparer à l'auto-générique Winthrop.

### 3 – Résultats

#### a. Valproate de sodium

Laboratoire	Nombre total de notifications retenues (Base nationale + laboratoire)	Taux de notification dans l'indication retenue
Sanofi-Aventis (princeps : DEPAKINE)	83	8,5 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
Winthrop (auto-générique des laboratoires Sanofi)	13 (7 en 2006 6 en 2007)	11,4 pour 100 000 patient-années en 2006 7,2 pour 100 000 patient-années en 2007
Merck –Qualimed	6	22,5 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation.
Sandoz-G GAM	4	31,8 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
Biogaran	11	59,1 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
Teva	3	43,2 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
EG labo	1	22,5 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
Ratiopharm	1	22,8 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
Arrow	0	
Ranbaxy	0	
Laboratoire non identifié	12	22,8 pour 100 000 patient-années pour l'ensemble des laboratoires

Le taux de notification estimé pour l'auto-générique Winthrop est comparable à celui estimé pour la Dépakine®. Le seul cas de réintroduction positive d'un générique est survenu avec cet autogénérique chez un patient de 43 ans précédemment traité en monothérapie par Dépakine Chrono®, confirmant l'influence probable de l'anxiété anticipatoire liée à la prise d'un générique.

Des taux de notification supérieurs sont estimés pour les génériques Sandoz-G Gam, Biogaran et Téva, comme pour Merck, EG Labo et Ratiopharm, mais de manière moins marquée.

Il ressort des observations les éléments suivants :

- Les observations concernant le princeps sont beaucoup plus documentées que les observations génériques (souvent déclarées par les pharmaciens).
- L'âge moyen des patients traités est très légèrement supérieur pour le princeps (42 ans versus 37 ans) et on ne retrouve qu'un enfant concerné par la substitution.
- La pathologie épileptique est le plus souvent stabilisée depuis plusieurs années avec une monothérapie de princeps lorsqu'il y a substitution par un générique.
- La durée du traitement par générique n'excède pas 6 mois.
- Les observations sont graves à plus de 50% pour les cas princeps contre 27% pour les cas génériques ce qui explique sans doute la meilleure documentation des cas concernant le princeps.
- Les facteurs de risque classiques de survenue de crise sont retrouvés pour le princeps dans environ 50% des observations, en particulier l'association à certains médicaments (neuroleptiques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, dextropropoxyphène) et des pathologies intercurrentes (infections, fièvre).
- Aucun cas princeps n'est survenu dans le contexte d'une substitution, contre tous les cas sauf un pour les génériques.

- Des dosages ont été réalisés deux fois plus souvent dans les cas princeps. Environ 70% des concentrations plasmatiques sont abaissées pour le princeps comme pour les génériques (devant ces résultats, un problème d'observance peut être envisagé). Cependant, ces dosages sont difficilement interprétables car le moment de prélèvement par rapport à la prise du médicament n'est jamais précisé.
- L'évolution des cas est rapportée comme étant favorable pour les génériques, le plus souvent avec reprise du médicament princeps, sans augmentation des doses. Cependant, les évolutions à distance ne sont pas connues. Dans les observations princeps, les mesures prises sont plus variables.

Il a été souligné qu'il n'y avait que deux fabricants d'acide valproïque, le premier fournissant les laboratoires Sanofi et Winthrop et le deuxième fournissant les autres titulaires d'AMM.

#### b. Carbamazépine :

Laboratoire	Taux de notification dans l'indication retenue
Novartis (princeps : TEGRETOL)	35,3 pour 100 000 patient-années
Merck –Qualimed	32,1 pour 100 000 patient-années
Sandoz-G GAM	44,3 pour 100 000 patient-années
Teva	Aucune notification

Le taux de notification estimé pour Tégrétol® dans l'indication épilepsie est identique à celui estimé pour les génériques Merck-Qualimed. Par contre, le taux de notification est légèrement plus élevé pour le générique Sandoz-G Gam.

Les caractéristiques de la population traitée par le princeps et les génériques sont assez comparables en terme d'âge, de traitement anti-épileptique et de stabilisation de la pathologie. On note une réintroduction positive mais aussi une réintroduction négative pour les génériques. Les observations sont plus souvent graves pour le princeps. Une interaction médicamenteuse est retrouvée dans 82,4% des cas pour Tégrétol® et jamais pour les génériques où la substitution semble le seul facteur contemporain de l'effet indésirable. L'évolution est majoritairement favorable à la reprise du princeps alors que les mesures prises dans les cas concernant Tégrétol® sont diverses.

#### c. Lamotrigine

Laboratoire	Taux de notification dans l'indication retenue
GSK (princeps : LAMICTAL)	entre 20 et 40 pour 100 000 patient-années sur la période
Merck –Qualimed	Aucune notification
Sandoz-G GAM	191,1 pour 100 000 patient-années
Biogaran	76,4 pour 100 000 patient-années
Arrow	Aucune notification

Les taux de notification sont très augmentés pour les génériques de la lamotrigine, par rapport au taux de notification estimé pour le princeps Lamictal®. Les données entre populations princeps et génériques sont assez comparables et la substitution apparaît ici également comme un facteur coïncidant dans les observations concernant des génériques.

#### d. Gabapentine

Devant le très faible nombre de notifications pour le princeps et pour les génériques concernant la gabapentine dans l'indication épilepsie, et du fait que les chiffres de vente fournis comprennent toutes les indications de la gabapentine, largement utilisée hors épilepsie, les taux de notification estimés ne sont pas interprétables.

#### e. Topiramate

Des cas ont été retrouvés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et transmis par les laboratoires Janssen. Cependant aucun générique de l'Epitomax® n'étant actuellement commercialisé, une comparaison de taux de notification princeps versus génériques n'était pas possible.

### **4 – Littérature**

Le médicament générique d'une spécialité de référence a la même composition qualitative et quantitative en principe actif que cette spécialité, la même forme pharmaceutique et une biodisponibilité équivalente. Un générique obtient son autorisation de mise sur le marché après des études de bioéquivalence, en cross-over sur un groupe de 12 à 36 volontaires sains, étudiant la biodisponibilité du principe actif après prise unique du princeps et du générique. Les paramètres comparés sont la Cmax et l'aire sous la courbe (AUC). La bioéquivalence est montrée quand l'intervalle de confiance à 90 % (IC<sub>90%</sub>) du ratio princeps/générique des valeurs moyennes de ces paramètres est compris dans un intervalle [80% - 125 %]. Ceci implique que les concentrations plasmatiques d'un générique bioéquivalent ne devront pas être différentes de plus de 5 à 7 % des concentrations obtenues avec le princeps. Il n'existe pas d'études montrant une bioéquivalence entre les génériques d'un même princeps.

L'épilepsie est une maladie chronique, touchant de 0,8 à 1 % de la population en France (prévalence de 500 000 patients). Environ 2/3 des patients sont équilibrés par un traitement suivi avec une bonne observance, alors que chez les autres persistent des crises en dépit du traitement. Une bonne hygiène de vie doit accompagner le traitement (sommeil, abstinence alcoolique,...). Une des particularités de cette pathologie est l'anxiété anticipatoire : la survenue d'une crise est aléatoire et présente une menace permanente. La survenue d'une seule crise d'épilepsie peut provoquer chez le patient de lourdes conséquences tant personnelles que professionnelles (hospitalisation, accident, retrait du permis de conduire, ...).

Les premiers cas d'effets indésirables liés à des différences de biodisponibilité entre différentes formulations d'un même principe actif ont été publiés dans les années 70 avec la phénytoïne.

Dans les années 80-90, des cas isolés de perte de contrôle des crises ou de surdosage avec une carbamazépine générique sont publiés ainsi que des essais randomisés en double aveugle sur de faibles effectifs montrant une efficacité identique à celle du princeps. Les données sur les génériques du valproate de sodium sont beaucoup moins nombreuses. Récemment des déséquilibres de la pathologie épileptique ont également été évoqués avec des antiépileptiques à marge thérapeutique plus large comme la lamotrigine et ne correspondant pas à des aggravations sous lamotrigine.

Depuis la fin des années 90 sont référencées de nombreuses études d'opinion sur la perception du générique par les patients et les prescripteurs.

Des sociétés savantes, comme l'American Academy of Neurology et la Ligue Française Contre l'Epilepsie, se sont positionnées contre la substitution générique des antiépileptiques sans accord préalable du prescripteur. Certaines agences européennes ont également pris des mesures vis-à-vis des génériques anti-épileptiques.

Les données de la littérature ne permettent pas actuellement ni d'affirmer que le générique est la cause de la perte de contrôle des crises, ni de définir un profil de patients à risque. Les auteurs concluent tous à la nécessité de mener des études permettant d'obtenir un niveau de preuve suffisant sur ce sujet.

### **5- Conclusions et propositions du CRPV**

Au terme de cette enquête, il semble que la substitution princeps/générique soit un facteur associé à la survenue de recrudescence de crises chez les patients épileptiques, particulièrement pour l'acide valproïque et la lamotrigine. Pour l'acide valproïque, antiépileptique à marge thérapeutique étroite, l'influence de variations, mêmes minimales, des concentrations plasmatiques pourrait être envisagée. Cependant, l'absence de signal évident pour la carbamazépine ne va pas dans le sens de cette hypothèse. Le signal sur la lamotrigine, n'ayant pas ce problème de marge thérapeutique étroite, pourrait conforter l'hypothèse de la particularité de la substitution chez le patient épileptique.

Ces données sont cependant à interpréter avec prudence car les observations concernant les génériques sont en général peu documentées. Il semblerait important de confirmer ces données au travers d'études rigoureuses, permettant d'obtenir des observations plus fiables.

## **6 - La situation dans les autres pays européens**

Les résultats de l'interrogation des agences européennes ont été présentés par l'Unité de pharmacovigilance. Parmi les 18 pays ayant répondu aux infofax adressés par l'Afssaps en avril et octobre 2007, 8 pays ont pris des mesures concernant les médicaments génériques antiépileptiques. La Belgique et le Danemark ont ainsi décidé de réduire les bornes de l'intervalle d'équivalence. Six pays ont interdit (Espagne, Finlande, Slovénie, Suède) ou encadré (Norvège, Slovaquie) la substitution de médicaments antiépileptiques par des génériques. Malgré la demande de l'unité, les raisons ayant conduit à ces différentes prises de position n'ont pas pu être obtenues. Les impacts des différentes mesures prises ne sont pas connus non plus.

## **7 - Commission d'AMM du 22 novembre 2007**

Ce dossier a été discuté lors de la commission d'AMM du 22 novembre 2007, après avis du groupe de travail de neurologie- psychiatrie-anesthésie-antalgie du 5 juillet 2007 et du groupe de travail sur les médicaments génériques d'octobre 2007

Les résultats du vote réalisé lors de la Commission d'AMM du 22 novembre 2007, en réponse aux 5 questions suivantes, ont été présentés aux membres de la Commission Nationale de pharmacovigilance. Les membres de la Commission d'AMM ont voté majoritairement :

- Oui à la question « Pensez vous qu'il existe un réel problème de santé publique lié aux génériques d'antiépileptiques ? »,
- Oui à la question : « Si un problème existe, pensez vous qu'il est dû à la nature de la maladie ? »
- Non à la question « Pensez-vous qu'il est dû à la substitution ? »,
- Non à la question « Etes vous pour la limitation de la substitution à tous les patients ? »,
- Oui à la question « Etes vous pour la limitation aux seuls patients difficiles ? »,

Compte tenu de ces éléments et dans l'attente des résultats de l'enquête officielle de Pharmacovigilance, la commission d'AMM a ainsi conclu qu'il devrait être conseillé de ne pas substituer le traitement antiépileptique chez les patients pour lesquels il a été difficile d'obtenir l'équilibre thérapeutique. La substitution devrait donc être anticipée par le médecin et n'être envisagée qu'en accord avec le patient.

## **8 - Comité Technique du 8 janvier 2008**

Les résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance ont été présentés lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 8 janvier 2008. Lors de ce Comité Technique, différentes hypothèses ont été émises pour expliquer le signal issu des résultats de l'enquête de pharmacovigilance, notamment la spécificité de la maladie épileptique avec majoration éventuelle de l'anxiété anticipatoire lors de la substitution et la variabilité de la biodisponibilité des médicaments antiépileptiques (princeps et génériques). Les membres du Comité technique ont souligné que, à la lumière des résultats de l'enquête, il n'y avait pas d'argument permettant d'affirmer que les cas rapportés étaient liés à un problème de bioéquivalence.

En raison de ce signal le Comité Technique a recommandé, par mesure de précaution, l'application d'une restriction de la substitution sur le modèle de ce qui a été fait en Norvège, (à savoir, substitution de préférence à l'instauration du traitement avec information du prescripteur, et substitution au cours du traitement uniquement après accord du prescripteur).



## **B. DISCUSSION DE LA COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

La méthodologie des études de bioéquivalence, pour les médicaments génériques à libération immédiate, et pour les médicaments génériques à libération prolongée, a été rappelée. Il a été souligné par l'Afssaps que dans tous les dossiers de demande d'AMM pour des médicaments génériques autorisés, les bornes de l'intervalle d'équivalence étaient parfaitement conformes et que dans la plupart des cas, les intervalles d'équivalence étaient resserrés et compris entre 90% et 110%.

Il a été souligné le fait que les dosages mentionnés dans certaines des observations de l'enquête de pharmacovigilance n'étaient pas interprétables car les moments de prélèvements par rapport à la prise de l'antiépileptique ne sont jamais documentés. L'absence de données concernant l'observance dans les cas rapportés lors de l'enquête a également été signalée.

Les spécificités de la pathologie épileptique ont été soulevées. L'expert neurologue présent a souligné l'importance de l'anxiété anticipatoire chez les patients épileptiques. Il a également signalé que les cas de recrudescence de crises survenant en l'absence de substitution n'étaient pas ou très peu notifiés.

L'intérêt potentiel d'une étude pharmaco-épidémiologique visant à étudier le signal d'une association entre les substitutions entre spécialités et le risque de déséquilibre de la pathologie épileptique, a été évoqué.

Il a été souligné que le signal ne provenait pas uniquement des données françaises de la pharmacovigilance mais également des données de la littérature, tant française qu'internationale, des prises de position de différentes agences européennes, et de différentes sociétés savantes.

## **C. CONCLUSION DE LA COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

Des observations issues de la notification spontanée suggèrent que la substitution pourrait être à l'origine d'un déséquilibre de l'épilepsie chez des patients préalablement équilibrés. Néanmoins, les données ne sont pas suffisantes pour apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la pathologie épileptique.

Les membres de la Commission Nationale ont souligné que les données de l'enquête officielle de pharmacovigilance ne permettent pas d'affirmer que les cas rapportés sont liés à un défaut de bioéquivalence des génériques par rapport aux princeps.

La Commission Nationale de Pharmacovigilance propose, avec 18 voix pour, 4 abstentions et 2 voix contre, de ne pas restreindre la substitution pour cette classe de médicaments. En revanche, elle souhaite que soit rappelée aux prescripteurs la possibilité d'exercer leur droit d'exclusion de la substitution en apposant, sur leurs ordonnances, « non substituable » avant la dénomination de la spécialité antiépileptique prescrite (qu'il s'agisse d'un médicament princeps ou d'un médicament générique).

La Commission Nationale est consciente du fait que des mesures sont susceptibles d'être prises par les différents organismes de l'assurance maladie, tant vis à vis des professionnels de santé que vis à vis des patients en cas de refus de la substitution. Les membres de la Commission Nationale ont souhaité, en raison de la spécificité de la pathologie épileptique, que ni les patients ni les professionnels de santé ne soient pénalisés dans ce contexte.

20 mai 2010

## Lettres aux professionnels de santé

### Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique

*Information destinée aux médecins généralistes, endocrinologues, gynécologues, pédiatres et internistes.*

Madame, Monsieur,

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) souhaite porter à votre connaissance les informations suivantes sur la substitution des spécialités de lévothyroxine sodique récemment inscrites au répertoire des médicaments génériques<sup>1</sup> dont la spécialité de référence est Lévothyrox<sup> </sup>.

La lévothyroxine sodique est indiquée dans le traitement des hypothyroïdies et dans les circonstances, associées ou non   une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.

A l'issue du processus d'évaluation, l'Afssaps a reconnu à ces spécialités le statut de générique et la possibilité de substitution (les dosages correspondent aux huit dosages de Lévothyrox<sup> </sup> actuellement commercialisés). La bioéquivalence entre ces spécialités génériques à base de lévothyroxine sodique et la spécialité de référence a été démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90-111% pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise.

Cependant, la lévothyroxine est une substance à marge thérapeutique étroite (ou substance dite «   dose critique »). En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5  g. Ainsi, chez certains patients, une variation de l'exposition, même très faible, éventuellement occasionnée par le changement de formulation à base de lévothyroxine sodique, peut perturber l'équilibre thérapeutique.

Compte tenu des variations individuelles possibles, l'Afssaps a souhaité informer les prescripteurs que, en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine sodique : spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique, une surveillance de l'équilibre thérapeutique est nécessaire:

- chez certains patients à risque au sein des catégories suivantes : en particulier les patients traités pour cancer thyroïdien, mais également ceux atteints de troubles cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), femmes enceintes, enfants, sujets âgés.
- et dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à obtenir.

Chez ces patients, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse).

*[Ces mises en garde apparaissent sur le répertoire des médicaments génériques].*

<sup>1</sup> Lévothyroxine Biogaran, comprimé sécable – 25  g, 50  g, 75  g, 100  g, 125  g, 150  g, 175  g, 200  g  
Lévothyroxine Ratiopharm, comprimé sécable – 25  g, 50  g, 75  g, 100  g, 125  g, 150  g, 175  g, 200  g

**Ces recommandations seront mises à jour régulièrement afin de prendre en compte les dernières données scientifiques concernant les spécialités génériques de lévothyroxine.**

ANNEXE N°4 Liste de toutes les spécialités disponibles à base de Buprénorphine.  
(Thériaque)

**BUPRENORPHINE ARROW ® 0,4mg**  
**BUPRENORPHINE ARROW ® 1 mg**  
**BUPRENORPHINE ARROW ® 2 mg**  
**BUPRENORPHINE ARROW ® 4 mg**  
**BUPRENORPHINE ARROW ® 6 mg**  
**BUPRENORPHINE ARROW ® 8 mg**  
**BUPRENORPHINE BIOGARAN ® 0,4 mg**  
**BUPRENORPHINE BIOGARAN ® 2 mg**  
**BUPRENORPHINE BIOGARAN ® 8 mg**  
**BUPRENORPHINE MYLAN ® 0,4 mg**  
**BUPRENORPHINE MYLAN ® 1 mg**  
**BUPRENORPHINE MYLAN ® 2 mg**  
**BUPRENORPHINE MYLAN ® 4 mg**  
**BUPRENORPHINE MYLAN ® 6 mg**  
**BUPRENORPHINE MYLAN ® 8 mg**  
**BUPRENORPHINE SANDOZ ® 0,4 mg**  
**BUPRENORPHINE SANDOZ ® 1 mg**  
**BUPRENORPHINE SANDOZ ® 2 mg**  
**BUPRENORPHINE SANDOZ ® 4 mg**  
**BUPRENORPHINE SANDOZ ® 6 mg**  
**BUPRENORPHINE SANDOZ ® 8 mg**  
**BUPRENORPHINE TEVA 0,4 ® mg**  
**BUPRENORPHINE TEVA ® 1 mg**  
**BUPRENORPHINE TEVA ® 2 mg**  
**BUPRENORPHINE TEVA ® 4 mg**  
**BUPRENORPHINE TEVA ® 6 mg**  
**BUPRENORPHINE TEVA ® 8 mg**

ANNEXE N°5 : Liste des composants Subutex® 8mg (Thériaque) Réf. officielle AMM  
14/01/2009

<b>Excipient N° 1</b>	<a href="#"><u>LACTOSE MONOHYDRATE</u></a>
<b>Dosage</b>	191,76 M
<b>Fonction excipient</b>	DILUANT
<b>A effet notoire</b>	OUI par voie ORALE
<b>Classe(s) chimique(s)</b>	OLIGOSACCHARIDE

<b>Excipient N° 2</b>	<a href="#"><u>MANNITOL</u></a>
<b>Dosage</b>	120 M
<b>A effet notoire</b>	OUI par voie ORALE
<b>Classe(s) chimique(s)</b>	OSIDIQUE POLYALCOOL

<b>Excipient N° 3</b>	<a href="#"><u>MAIS AMIDON</u></a>
<b>Fonction excipient</b>	DILUANT LUBRIFIANT DELITANT LIANT
<b>A effet notoire</b>	NON
<b>Classe(s) chimique(s)</b>	POLYSACCHARIDE

<b>Excipient N° 4</b>	<a href="#"><u>POVIDONE K30</u></a>
-----------------------	-------------------------------------

<b>Excipient N° 5</b>	<a href="#"><u>CITRIQUE ACIDE ANHYDRE</u></a>
<b>Fonction excipient</b>	NEUTRALISANT
<b>Classe(s) chimique(s)</b>	CITRIQUE DERIVE

<b>Excipient N° 6</b>	<a href="#"><u>SODIUM CITRATE</u></a>
<b>Dosage</b>	2,68 M
<b>Fonction excipient</b>	NEUTRALISANT TAMPON
<b>A effet notoire</b>	OUI par voie SYSTEMIQUE
<b>Classe(s) chimique(s)</b>	CITRIQUE SODIUM DERIVE

<b>Excipient N° 7</b>	<a href="#"><u>MAGNESIUM STEARATE</u></a>
<b>Fonction excipient</b>	LUBRIFIANT
<b>Classe(s) chimique(s)</b>	MAGNESIUM DERIVE

**Teneur en :** LACTOSE 191,76

<b>Précision(s) composition :</b>
Pour un comprimé.
Excipient : lactose. Présence d'excipients à effet notoire, consulter les contre-indications, précautions d'emploi et mises en garde et/ou les effets indésirables.

ANNEXE N°6 : Liste des composants Buprénorphine Arrow 8mg (Thériaque) Réf. officielle AMM  
22/12/2008

<b>Excipient N° 1</b>	<a href="#">LACTOSE MONOHYDRATE</a>
<b>Dosage</b>	29,93 M
<b>Fonction excipient</b>	DILUANT
<b>A effet notoire</b>	OUI par voie ORALE
<b>Classe(s) chimique(s)</b>	OLIGOSACCHARIDE

<b>Excipient N° 2</b>	<a href="#">MANNITOL</a>
<b>Dosage</b>	28,15 M
<b>A effet notoire</b>	OUI par voie ORALE
<b>Classe(s) chimique(s)</b>	OSIDIQUE POLYALCOOL

<b>Excipient N° 3</b>	<a href="#">MAIS AMIDON</a>
<b>Fonction excipient</b>	DILUANT LUBRIFIANT DELITANT LIANT
<b>A effet notoire</b>	NON
<b>Classe(s) chimique(s)</b>	POLYSACCHARIDE

<b>Excipient N° 4</b>	<a href="#">POVIDONE K30</a>
-----------------------	------------------------------

<b>Excipient N° 5</b>	<a href="#">CITRIQUE ACIDE ANHYDRE</a>
<b>Fonction excipient</b>	NEUTRALISANT
<b>Classe(s) chimique(s)</b>	CITRIQUE DERIVE

<b>Excipient N° 6</b>	<a href="#">SODIUM CITRATE</a>
<b>Dosage</b>	0,33 M
<b>Fonction excipient</b>	NEUTRALISANT TAMPON
<b>A effet notoire</b>	OUI par voie SYSTEMIQUE
<b>Classe(s) chimique(s)</b>	CITRIQUE SODIUM DERIVE

<b>Excipient N° 7</b>	<a href="#">MAGNESIUM STEARATE</a>
<b>Fonction excipient</b>	LUBRIFIANT
<b>Classe(s) chimique(s)</b>	MAGNESIUM DERIVE

<b>Excipient N° 8</b>	<a href="#">TALC</a>
<b>Fonction excipient</b>	LUBRIFIANT
<b>Classe(s) chimique(s)</b>	MAGNESIUM SILICATE

<b>Excipient N° 9</b>	<a href="#">SILICE COLLOIDALE ANHYDRE</a>
<b>Fonction excipient</b>	LUBRIFIANT
<b>Classe(s) chimique(s)</b>	SILICONE

**Teneur en :** LACTOSE 29,93 M

<b>Précision(s) composition :</b>
Pour un comprimé.
Présence d'excipients à effet notoire, consulter les contre-indications, précautions d'emploi et mises en garde et/ou les effets indésirables.

**Réf. officielle :** Rectificatif AMM française 22/12/2008

ANNEXE N°7 : Tableau OPPIDUM 2009 des modalités de consommation de la  
Buprénorphine (formes Subutex® et génériques)

		<b>Sous protocole</b>		<b>Hors protocole<sup>2</sup></b>
		Subutex®	Génériques <sup>1</sup>	
N		775	529	85
Age	Moyenne	34,7	32,1	31,0
	Ecart-type	8,6	8,2	8,5
% d'homme		78%	78%	88%
Activité professionnelle		39%	47%	26%
Logement stable		82%	84%	61%
Posologie (mg/j)	Moyenne	9,0	7,3	9,7
	Ecart-type	5,9	5,0	5,9
Voies d'administrati on <sup>3</sup>	orale	92%	98%	49%
	nasale	10%	4%	46%
	inhalee	N=3	N=1	0%
	IV	9%	4%	16%
Obtention illégale		10%	6%	90%
Consommateurs d'héroïne		15%	14%	56%

<sup>1</sup> Toutes spécialités confondues : Arrow®, Mylan® et non précisé.

<sup>2</sup> Toutes spécialités confondues : Subutex®, génériques et non précisé.

<sup>3</sup> Plusieurs réponses possibles.

## ANNEXE N°8 : Guide d'entretien Professionnels de Santé

Bonjour M. et merci d'avoir répondu favorablement à ma demande et pour le temps que vous m'accorderez.

Dans le cadre d'un Master Prévention et éducation à la santé, j'étudie l'utilisation des génériques au long cours, et notamment le cas particulier des traitements de substitution aux opiacés (BHD).

Les génériques restent un sujet brûlant d'actualité et que je voulais étudier si ces molécules génériques pouvaient trouver leur place dans un traitement au sein de population particulière, et les éventuelles difficultés qu'elles pouvaient soulever.

Le regard des acteurs de santé sur ces molécules ...

Un mot sur vous : Age, M, lieu d'exercice, Formation complémentaire en addictologie ?  
Appartenance à un réseau ?

1) Que pensez-vous des médicaments génériques en général ?

2) Et les génériques utilisés dans le cadre des TSO ? En prescrivez-vous ?

A quel type de patients ?

3) Comment qualifieriez-vous la relation Patient/Médicament dans le cadre des TSO ?

Qu'est-ce que l'arrivée des génériques a pu changer dans cette relation ?

4) Pensez-vous que la substitution de la BHD par son générique, puisse entraîner des erreurs dans la prise du traitement des patients et une modification de l'observance ?

5) Le fait que la biodisponibilité équivalente considérée comme acceptable entre un produit de référence et son générique soit de 80% à 125% vous dérange-t-il quant à l'efficacité et la tolérance du produit ? Que pensez-vous de la fiabilité de ces études ?



6) Dans votre expérience, avez-vous été confronté à l'apparition d'effets secondaires nouveaux lors de la prescription de BHD générique ?

7) Que pensez-vous du switch Princeps/Générique ? Vos patients l'ont-ils facilement accepté ? Comment l'ont-ils perçu ?

8) Au niveau du détournement notamment par voie IV, pensez-vous que l'arrivée de nouvelles formes favorise le détournement ? Est-ce que ces molécules moins chères pourraient augmenter les taux d'abus et de détournement ? Que faites vous en cas de mésusage avéré des TSO ?

9) Selon vous, à quoi peut être dû le taux de pénétration encore relativement faible de la BHD ?

10) Que pouvez-vous dire sur le degré d'information des vos patients sur les médicaments génériques ?

11) Quelles sont les actions que vous préconisez pour une meilleure prise en charge des vos patients sous trt générique ?

12) Un avis sur le droit de substitution du pharmacien dans le cadre des TSO ?

Que se passe t-il lorsque le pharmacien remplace le médicament de référence par le générique ?

13) Nouveaux dosages, nouveaux laboratoires génériqueurs Teva, Biogaran, ce qui fait plus aujourd'hui plus de 27 spécialités génériques présentes ... Qu'en pensez vous ?

## ANNEXE N°9 : Guide d'entretien Patients

Bonjour, je m'appelle Yohan,

Dans le cadre d'un stage de fin d'études je souhaiterais recueillir votre avis. Vos réponses resteront anonymes et ne seront utilisées que pour alimenter mon travail.

Si vous le permettez, j'enregistre l'entretien, vos propos seront anonymisées et le secret médical restera intact.

Merci par avance pour vos réponses.

Puis-je vous demander des informations sur votre Sexe, tranche d'âge, activité, et logement ?

Parcours : Depuis quand consommez-vous des drogues ? Quels produits ? Tentatives de sevrage ? Auto substitution (marché noir, ami ?)

- 1) Avez-vous déjà pris la molécule Subutex® princeps?
- 2) Etes-vous sous Buprénorphine générique? Si oui, depuis quand ? Quel dosage vous a été prescrit? Nombre de prises/jour? Considérez-vous votre traitement comme stable, variable ?
- 3) Vous-arrive-t-il de pratiquer le détournement ? Injection ? Sniff ? Avec le princeps, avec le générique ? Pourquoi ?
- 4) Avez-vous d'autres consommations (alcool, tabac, cannabis, benzodiazépines) ?
- 5) Pour vous, qu'est-ce qu'un médicament générique ?
- 6) Par quel moyen, connaissez-vous les médicaments génériques ? En entendez-vous plus parler par votre médecin ou pharmacien ? Qui vous le propose ?

- 7) Vous sentez-vous assez informé sur les génériques ? De la part de votre médecin ? De votre pharmacien ? En ce qui concerne la Buprénorphine, sur quoi aimeriez-vous être plus informé ?
- 8) Avez-vous des remarques particulières ou des interrogations quand on vous prescrit de la Buprénorphine ? (fonte, goût, efficacité)
- 9) Vous arrive-t-il de sauter des prises ? De diminuer ou d'augmenter la posologie sans en parler à votre médecin ? La dose prescrite vous semble-t-elle suffisante ? Ressentez-vous des effets de manque avec le générique ?
- 10) Pensez-vous que le nom du médicament a une part importante dans la vision du traitement ?
- 11) Avez-vous déjà refusé le remplacement du Subutex® par son générique ? Si oui, pour quelles raisons ?
- 12) La différence de goûts, de couleur, de présentation est-elle importante pour vous ? Quels sont les avantages et inconvénients de la Buprénorphine ?
- 13) Quel est votre ressenti par rapport au traitement ? Vos proches sont-ils au courant de votre traitement ? Considérez-vous votre traitement comme un traitement banal ou particulier ?



# Ce que vous devez savoir sur les médicaments génériques

Juin 2009



Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé



*Les génériques sont des médicaments à part entière.  
Ils viennent parfois modifier vos habitudes, en remplaçant le médicament avec  
lequel vous étiez familiarisé. Ces quelques conseils vous aideront à les utiliser  
dans les meilleures conditions de sécurité possibles.*

# les 7 règles d'or

**Votre médecin vous a prescrit un médicament générique ou votre pharmacien vous propose de « substituer » un générique à votre médicament habituel ?**

**Un médicament générique :**

- > Contient la même substance active, au même dosage, que le médicament original .
- > Est commercialisé par différents laboratoires pharmaceutiques : son aspect ou sa présentation (couleur, forme) peuvent changer.
- > Est contrôlé de la même façon que tous les médicaments : la qualité de fabrication et l'équivalence avec le médicament original sont validées par l'Afssaps avant la mise sur le marché.

**Le médicament générique est donc aussi efficace et aussi fiable que votre médicament habituel.**

## RÈGLE N°1



### **Dialoguez avec votre médecin ou votre pharmacien**

Vous avez des réticences à changer votre médicament : crainte d'une perte d'efficacité ou peur que votre enfant n'accepte pas le goût d'un nouveau sirop ?

Le mieux est de commencer par en parler avec votre médecin ou votre pharmacien : ils pourront répondre à vos questions et vous aider dans le suivi du traitement.

## RÈGLE N°2



### **Observez la boîte pour reconnaître un générique**

Un médicament générique n'a, le plus souvent, pas de nom de marque : on l'identifie directement par la Dénomination Commune (DC) qui désigne

la substance active, suivie du nom du laboratoire et du dosage.

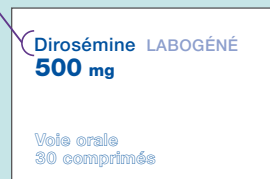
La Dénomination Commune est aussi un élément de repère car elle est indiquée sur la boîte du médicament que vous aviez l'habitude de prendre.

Ces éléments sont aussi indiqués sur le conditionnement intérieur (plaquette des comprimés).

### **Dénomination Commune (DC)**



Votre médicament habituel



Son équivalent générique

*Quelques génériques ne suivent pas cette règle et se reconnaissent alors par la mention « **GE** », qui suit le nom de marque du médicament.*

# du médicament générique

## RÈGLE N°3



### Prenez vos repères

Repérez bien quel médicament est remplacé par un générique : demandez à votre

pharmacien de l'indiquer sur la boîte, s'il ne l'a pas déjà fait.

S'il vous reste des boîtes de votre traitement habituel, non périmées, conservez-les avec leur générique dans votre armoire à pharmacie, mais en gardant le médicament habituel et son générique chacun dans sa boîte d'origine.

En règle générale, il faut éviter d'entamer plusieurs boîtes à la fois. Aussi, terminez votre traitement habituel avant de commencer le générique.

## RÈGLE N°4

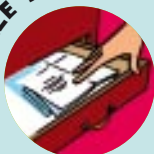


### Gardez les bonnes habitudes

L'usage d'un générique ne modifie pas les horaires et la fréquence des prises. Continuez aussi à suivre les mêmes règles concernant l'alimentation, la prise d'autres médicaments ou la conduite de véhicules.

Si vous prenez ce médicament pour la première fois : lisez la notice avant de commencer le traitement, notamment pour connaître les précautions d'emploi.

## RÈGLE N°5



### Conservez vos ordonnances

Lorsqu'il vous délivre le médicament, le pharmacien indique sur l'ordonnance le nom du

médicament générique. Cela facilite le suivi du traitement, notamment lors du renouvellement.

Montrez cette ordonnance à votre médecin, lors de la prochaine consultation, pour lui indiquer le médicament que le pharmacien vous a délivré.

## RÈGLE N°6



### Soyez vigilant

Toute modification d'un traitement peut être source d'erreurs :

> confondre deux génériques dont les boîtes se ressemblent,

> se tromper de comprimé parce que son aspect a changé,

> continuer à prendre le médicament habituel en même temps que le générique...

Signalez toute erreur à votre médecin ou votre pharmacien.

## RÈGLE N°7



### Signalez les événements indésirables

Tous les médicaments peuvent entraîner des effets indésirables. Si vous constatez une réaction anormale au traitement, il est important de la signaler rapidement à votre médecin ou à votre pharmacien pour qu'il vous indique la conduite à tenir pour votre traitement. Le cas échéant, il pourra en informer les autorités de santé.

# GénériQuizz

## **Le générique est-il la copie conforme de mon médicament habituel ?**

Le générique contient les mêmes substances actives que le médicament original.

Mais la présentation (aspect ou goût du médicament) peut varier en fonction des autres composants (excipients).

Certains excipients, dits « à effet notoire », comme le lactose ou le saccharose, peuvent nécessiter des précautions d'emploi dans des cas particuliers (antécédents d'allergie ou au cours de certaines maladies).

Ils sont alors indiqués dans la notice ou sur la boîte du médicament (générique ou non).

Vérifiez auprès de votre pharmacien ou de votre médecin si vous êtes concerné.

## **On m'a dit que les génériques sont moins efficaces, est-ce vrai ?**

Ce n'est pas parce qu'ils sont moins chers qu'ils sont de moins bonne qualité : le niveau de qualité exigé par l'Afssaps est le même pour tous les médicaments, génériques ou non.

Sachez qu'à ce jour, aucune étude n'a prouvé l'existence d'une différence d'efficacité entre les médicaments de référence et leurs génériques.

## **Existe-il des génériques pour tous les médicaments ?**

Avant d'être commercialisé, un nouveau médicament fait l'objet d'un long travail de recherche. La molécule est alors protégée par un brevet d'innovation pour 20 ans, ce qui assure une période de protection commerciale d'environ 10 ans compte tenu de la durée des études pélagales et des procédures de mise sur le marché.

Ensuite, il peut être commercialisé par un autre laboratoire pharmaceutique qui développe alors un générique.

Environ 700 médicaments différents sont disponibles en génériques : antibiotiques, antihypertenseurs, pilules contraceptives...

## **Est-ce au médecin de prescrire les génériques ?**

Désormais, la réglementation prévoit que le médecin doit prescrire les médicaments pour lesquels il existe des génériques en mentionnant directement le nom de la substance active (Dénomination Commune).

Si toutefois il indique sur l'ordonnance le nom du médicament de référence, le pharmacien peut vous proposer un générique à la place.

Dans certains cas, où la nature du médicament ou les caractéristiques de la maladie l'exigent, la substitution entre médicaments contenant les mêmes substances actives peut appeler des précautions particulières qui sont alors précisées par l'Afssaps.

Enfin, votre médecin peut indiquer « Non Substituable » sur votre ordonnance, s'il estime cela nécessaire au bon suivi de votre traitement.

## **Puis-je refuser le générique proposé par mon pharmacien ?**

Le pharmacien doit vous demander votre avis et ne peut pas vous délivrer un générique contre votre gré.

Mais dans certains cas, vous ne pourrez pas bénéficier du « tiers-payant » ou vous aurez une différence de prix à payer si vous n'acceptez pas la substitution.

## **Que faire si je rencontre des difficultés avec mon générique ?**

Parlez-en avec votre pharmacien ou votre médecin, notamment si vous avez des problèmes pratiques qui gênent le suivi du traitement (un comprimé plus difficile à avaler ou à couper en deux, un goût différent). Il pourra vous proposer une alternative : il existe souvent plusieurs génériques disponibles.

N'arrêtez pas de vous-même le traitement.

## En savoir plus

Consultez le site Internet de l'Afssaps : [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex  
tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - fax +33 (0) 1 55 87 30 12



## Des conditionnements qui favorisent le dialogue

Biogaran a imaginé et conçu des conditionnements qui favorisent le dialogue entre patients, pharmaciens et médecins. Ils aident ainsi le pharmacien à jouer son rôle de trait d'union entre le médecin, son ordonnance et le patient.



## Favoriser le bon suivi des traitements

Depuis ses débuts, Biogaran s'est mis au service des patients avec une philosophie du médicament anti-conformiste et vraiment différente des autres laboratoires. Pour les patients, cette philosophie s'est manifestée par une action continue en faveur d'un meilleur suivi des traitements. Le mauvais suivi d'un traitement peut se manifester de différentes manières : arrêt anticipé d'un traitement, irrégularité de la prise du médicament, sous ou surdosage... Il est courant et serait responsable, selon les études, de près de 10% des hospitalisations.

Biogaran a fait de gros efforts pour faciliter la prise du médicament. Ses conditionnements, véritable trait d'union entre l'ordonnance et le patient, sont conçus pour permettre au pharmacien de reproduire sur chaque boîte la prescription du médecin. On y retrouve les principales indications nécessaires au bon suivi du traitement (durée et fréquence du traitement, moment de prise : matin, midi, soir, repas...).



## Comment ? En créant un nouveau langage simple et universel

Dès 1998, Biogaran crée une rupture véritable en inventant un langage pictographique sur le conditionnement extérieur des médicaments à destination à la fois du patient et du pharmacien, devenu un signe de reconnaissance pour les patients.

Ce conditionnement, très innovant, a été récompensé par de nombreux prix et notamment par le Trophée Janus (1998) du Ministère de l'Industrie. Au fil des années, il a été imité et est devenu un référent du marché pharmaceutique. Le patient est guidé dans son traitement par le langage pictographique simple créé par Biogaran. Ce conditionnement privilégie l'information du

du patient et la sécurité de la prise en mettant en avant des repères visuels.

De plus, une zone vierge a été aménagée sur chaque boîte pour permettre au pharmacien de jouer son rôle de conseil en reproduisant toute information de l'ordonnance utile à une meilleure observance du traitement.

