

## Les médicaments génériques. Analyse des prescriptions et des délivrances de sept principes actifs en Champagne-Ardenne et Lorraine

### *Analysis of the prescription and delivery of seven generic drug formulations in Champagne-Ardenne and Lorraine*

Parjoie R<sup>1</sup>, Tassin JM<sup>2</sup>, Parotte M<sup>3</sup>, Cherrier C<sup>4</sup>, Mathé JP<sup>5</sup>, Rauch A<sup>6</sup>, Dif C<sup>7</sup>, Verroust P<sup>8</sup>

#### Résumé

**Objectif :** Analyser les modalités de prescription et de substitution en Champagne-Ardenne et en Lorraine de sept principes actifs du répertoire des groupes génériques.

**Méthode :** Étude descriptive transversale, à l'aide des bases de données du régime général de l'assurance maladie, portant sur les prescriptions établies entre le 5 et le 10 mars 2001. Constitution d'un échantillon aléatoire à partir des données exhaustives extraites, puis analyse multifactorielle par régression logistique des facteurs associés à la prescription de génériques et à la substitution des spécialités de référence.

**Résultats :** Le pourcentage de génériques délivrés était de  $46,8 \pm 0,4$  % en Champagne-Ardenne et de  $40,4 \pm 0,6$  % en Lorraine. Le mode de prescription (dénomination commune – DC, DC et nom de laboratoire, générique sous nom de marque, spécialité de référence) différait significativement ( $p < 0,03$ ) entre les deux régions, avec une prescription en DC plus fréquente en Champagne-Ardenne. La fréquence de substitution des spécialités de référence était de  $22,8 \pm 3,4$  % en Champagne-Ardenne et  $18,6 \pm 2,4$  % en Lorraine. L'analyse par régression logistique montrait que la notion de médecin référent et le type de principe actif (pour traitement aigu) étaient deux facteurs significativement associés à la prescription de médicaments génériques.

**Conclusion :** Le développement de l'utilisation des spécialités génériques dépend de l'effort conjugué des médecins et des pharmaciens. Les dispositions législatives et réglementaires qui ont permis en France la prescription des médicaments par leur DC ont donné une impulsion au marché des génériques.

**Rev Med Ass Maladie 2004;35,2:109-118**

**Mots clés :** spécialité générique, prescription médicale, médicament, pharmacien.

#### Summary

**Aim:** To analyze the prescription and pharmacy substitution of seven generic drug formulations listed in the generic drug repertory in Champagne-Ardenne and Lorraine.

**Method:** We performed a cross-sectional study using information contained in the reimbursement database of the general scheme of the French health fund concerning prescriptions written between May 5, 2001 and May 10, 2001. We selected a random sample from all prescriptions during the study period and performed multi-factorial analysis with logistic regression to determine the factors associated with the medical prescription and pharmacy substitution of the selected generics.

**Results:** In Champagne-Ardenne,  $46.8 \pm 0.4\%$  of the delivered drug prescriptions were filled with generic formulations as compared to  $40.4 \pm 0.6\%$  in Lorraine. The type of prescription (common denomination-CD, CD and laboratory name, generic using a brand-name, specialty reference) significantly differed ( $p < 0.03$ ) between the two regions; CDs were more frequently prescribed in Champagne-Ardenne. Generics were substituted for reference specialties in  $22.8 \pm 3.4\%$  of the prescriptions in Champagne-Ardenne and in  $18.6 \pm 2.4\%$  in Lorraine. Logistic regression analysis demonstrated that generic formulations were more often prescribed by referent physicians and when certain specific active substances (for acute treatments) were ordered.

**Conclusion:** The use of generic formulations depends on a conjugated effort between physicians and pharmacists. Recently inacted laws and government regulations concerning drug prescriptions using common denominations have stimulated the generic-drug market.

**Rev Med Ass Maladie 2004;35,2:109-118**

**Key words:** generic specialty, medical prescription, medication, pharmacist.

<sup>1</sup> Médecin-conseil, Echelon local du service médical de la Marne (CNAMTS)

<sup>2</sup> Pharmacien-conseil, Echelon local du service médical de la Marne (CNAMTS)

<sup>3</sup> Médecin-conseil, chef de service, Echelon local du service médical de Longwy (CNAMTS)

<sup>4</sup> Médecin-conseil, chef de service, Direction régionale du service médical de la région du Nord-Est (CNAMTS)

<sup>5</sup> Pharmacien-conseil, chef de service, Direction régionale du service médical de la région du Nord-Est (CNAMTS)

<sup>6</sup> Médecin-conseil, Echelon local du service médical de Nancy (CNAMTS)

<sup>7</sup> Pharmacien-conseil, Echelon local du service médical de Nancy (CNAMTS)

<sup>8</sup> Médecin-conseil régional, Direction régionale du service médical de la région Nord-Est (CNAMTS)

Adresse pour correspondance : Dr Renaud Parjoie, Echelon local du service médical (CNAMTS), 202 rue des Capucins, F-51096 Reims cedex  
e-mail : renaud.parjoie@elsm-reims.cnamts.fr

## INTRODUCTION

Un laboratoire pharmaceutique propriétaire du brevet d'invention d'un médicament dispose d'un titre de propriété industrielle qui lui confère un droit exclusif d'exploitation pour une durée de vingt ans<sup>1</sup>. À l'expiration de cette période, le médicament n'est plus protégé et d'autres laboratoires peuvent alors le copier et en commercialiser des spécialités génériques.

En France, les médicaments génériques connaissent un développement plus faible que dans les autres pays européens. En 1997, la France se situait à l'avant-dernier rang des pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) avec moins de 2 % du marché des médicaments remboursables contre 39 % pour l'Allemagne, 22 % pour le Royaume-Uni, 13 % pour les Pays-Bas [1]. En 1998, la part des génériques dans le marché des médicaments remboursables atteignait en France 1,8 % contre 1,7 % en 1997 [2].

La loi<sup>2</sup> définit comme spécialité générique d'une autre spécialité « une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées », et comme groupe générique « la spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques ». L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est chargée d'établir le répertoire des groupes génériques (RGG)<sup>3</sup>. Le premier répertoire des génériques a été publié en janvier 1998<sup>4</sup>. Il s'est progressivement enrichi au fur et à mesure des publications et comportait, en janvier 2002<sup>5</sup>, 107 principes actifs, 270 spécialités de référence et 1 235 génériques.

Pour faciliter la délivrance de génériques, les pouvoirs publics, en 1999, ont accordé aux pharmaciens un droit de substitution élargi<sup>6</sup>. Auparavant, la substitution n'était autorisée « qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur, sauf en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient »<sup>7</sup>. Depuis juin 1999, le pharmacien a le droit de substituer une spécialité du répertoire des génériques par une autre, au sein d'un même groupe générique, sous réserve du respect d'une neutralité financière<sup>8</sup>. Parallèlement, en

contrepartie d'une marge au moins égale sur ces médicaments, les syndicats de pharmaciens s'engagent à développer largement la pratique de la substitution<sup>9</sup>. L'accord conclu avec l'État fixait comme objectif à douze mois une baisse de 10,5 % du coût du répertoire des génériques d'août 1999, correspondant à environ 35 % de génériques dans le champ du répertoire.

Au cours de l'année 2000, la croissance du marché des génériques s'est accentuée : les génériques ont représenté 3,1 % du montant des médicaments remboursables et 5,9 % du nombre de conditionnements. Parmi les médicaments du RGG de juin 2000, le taux de génériques s'élevait à 29 % [3]. Cependant, il existait des disparités majeures entre départements et entre officines à l'intérieur d'un même département [4]. Pour l'année 2000, le taux de génériques dans le champ du répertoire variait de moins de 15 % en Corse à 41 % dans les départements de la Marne et de la Meuse. Le taux de génériques délivrés par officine en France métropolitaine allait de 4 % à 87 %. Une utilisation plus large des génériques aurait permis d'économiser 340 millions d'euros [3], avec une qualité des soins identique.

Par l'importance de l'enjeu économique, le développement des génériques constitue donc un axe prioritaire pour l'assurance maladie. Les unions régionales de caisses d'assurance maladie (Urcam) ont relayé cette volonté par des actions sur le terrain en faveur des médicaments génériques. Les Urcam de Champagne-Ardenne et de Lorraine ont retenu dans leur programme régional de travail 2000-2003 le thème des médicaments génériques.

Les bases de données de l'assurance maladie contiennent l'identification du médicament délivré mais ne contiennent pas l'identification du médicament prescrit. Les études menées par la seule interrogation des bases de données de l'assurance maladie ne permettent donc pas d'appréhender les rôles respectifs du prescripteur et du pharmacien dans la délivrance des génériques. En analysant à la fois la prescription médicale et la délivrance du pharmacien, l'objectif de cette étude était d'estimer, par région, l'importance de la substitution par le pharmacien et les modalités de prescription par

<sup>1</sup> Art. L. 611-1 et L. 611-2 du Code de la propriété intellectuelle.

<sup>2</sup> Art. L. 5121-1 (anciennement L. 601-6) du Code de la santé publique.

<sup>3</sup> Art. R. 5143-8 du Code de la santé publique.

<sup>4</sup> Décision du 5 décembre 1997 portant inscription au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R. 5143-8 du Code de la santé publique (JO 30 janv. 1998 p. 1476).

<sup>5</sup> Décision du 25 octobre 2001 portant inscription au répertoire des spécialités génériques mentionné à l'article R. 5143-8 du Code de la santé publique (JO 3 janv. 2002, p. 149).

<sup>6</sup> Décret n° 99-486 du 11 juin 1999 relatif aux spécialités génériques et au droit de substitution du pharmacien et modifiant le Code de la santé publique et le Code de la sécurité sociale (JO 12 juin, p. 8583).

<sup>7</sup> Art. R. 5015-61 du Code de la santé publique, abrogé par décret n° 99-486 du 11 juin 1999.

<sup>8</sup> Art. L. 162-16 du Code de la sécurité sociale et arrêté du 11 juin 1999 relatif à la neutralité financière de l'exercice du droit de substitution au sein d'un groupe générique (JO 12 juin, p. 8584).

<sup>9</sup> Protocole additionnel du 28 avril 1999 entre l'État et les pharmaciens d'officine portant sur la rémunération de la pharmacie. Paris : ministère de l'Emploi et de la Solidarité ([www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)).

le médecin, en distinguant les particularités liées aux médecins référents.

## MÉTHODE

### 1. Schéma d'analyse et population étudiée

Il s'agissait d'une étude descriptive transversale, basée sur les données du régime général de l'assurance maladie *stricto sensu*<sup>10</sup>. Elle concernait les médicaments remboursés en Champagne-Ardenne et Lorraine, prescrits entre le 5 et le 10 mars 2001 et délivrés moins d'un demi-mois après.

La population cible était représentée par les prescriptions des médecins exerçant une activité libérale dans les deux régions. Ces prescriptions comportaient au moins une spécialité du RGG, pour sept principes actifs préalablement choisis. Ces spécialités ont été prescrites entre le 5 et le 10 mars 2001 et délivrées moins d'un demi-mois après. Les factures de ces médicaments ont été présentées au remboursement dans les caisses primaires d'assurance maladie (CPAM) des quatre départements de la région Champagne-Ardenne (Ardennes, Aube, Marne, Haute-Marne) et des quatre départements de la région Lorraine (Meurthe-et-Moselle regroupant les CPAM de Longwy et Nancy, Meuse, Moselle regroupant les CPAM de Metz, Thionville et Sarreguemines, Vosges).

Le principe d'une date de délivrance proche de la date de prescription visait à éliminer les renouvellements d'ordonnance pour lesquels la prescription n'est habituellement pas jointe à la facture. En mars 2001, le taux de codage des médicaments remboursables à 65 %, prescrits par les médecins libéraux et délivrés en officine, était de 96,0 % en Champagne-Ardenne et de 94,7 % en Lorraine (source : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés). Nous avons donc considéré que la population cible correspondait à la population source.

L'individu statistique était la ligne de prescription. Parfois, une ligne de prescription peut entraîner la délivrance de deux conditionnements différents, avec deux codes de médicament différents. Dans ce cas, nous avons agrégé les deux lignes de délivrance pour en constituer une seule.

Nous avons choisi les sept principes actifs suivants (en mars 2001, le RGG en comportait 104) eu égard à leur importance économique : aténolol, buflomédil, dextropropoxyphène associé au paracétamol, fénofibrate, gliclazide, metformine, trimétazidine. Ces sept principes actifs représentaient alors 28 % du coût total des spécialités du RGG présentées au remboursement en Champagne-Ardenne (données

incluant le régime général des travailleurs salariés, la Mutualité sociale agricole et l'Assurance maladie des professions indépendantes). L'enjeu économique en terme d'économie potentielle annuelle était de trois millions d'euros pour cette seule région.

La population protégée par le régime général *stricto sensu* s'élevait à 929 729 bénéficiaires en Champagne-Ardenne et 1 639 040 bénéficiaires en Lorraine, soit 70,0 % de la population totale de ces deux régions [5].

### 2. Recueil des données

Nous avons réalisé l'extraction des données au moyen de requêtes informatiques interrogeant la base de remboursement des CPAM participant à l'étude. Nous avons sélectionné l'ensemble des factures de médicaments codés, correspondant aux critères d'inclusion.

Les variables utilisées dans l'exploitation des données étaient :

- le numéro de commune du prescripteur avec recodage secondaire en zone urbaine et rurale, à partir des données de l'Institut national de la statistique et des études économiques,
- le nombre d'années d'activité du prescripteur calculé à partir de la date d'installation,
- la notion de praticien référent ou non,
- la spécialité, le mode de conventionnement (conventionné ou non conventionné) et le sexe du prescripteur,
- le code à sept chiffres de la spécialité délivrée avec recodage secondaire en nom de la dénomination commune (DC) et en médicament pour traitement aigu (dextropropoxyphène + paracétamol) ou chronique (les autres DC),
- le sexe et l'âge du patient.

À partir de cette sélection, nous avons constitué, pour chaque région, un échantillon aléatoire simple. Nous souhaitions obtenir une précision de 3 % pour le pourcentage de génériques prescrits et le pourcentage de substitution. Nous avons choisi un taux de sondage de 5,5 % dans les deux régions. L'échantillonnage a été réalisé avec le logiciel SPSS®. Pour toutes les lignes de prescription de l'échantillon, nous avons demandé aux services administratifs des CPAM les factures correspondantes.

À partir des données des archives, les pharmaciens-conseils ont complété la fiche de recueil avec les items suivants :

- ordonnance rédigée à l'aide d'un ordinateur (oui ou non),

<sup>10</sup> Le régime général d'assurance maladie *stricto sensu* exclut les sections locales mutualistes telles que la mutuelle générale de l'Éducation nationale, la mutuelle de la Fonction publique, la mutuelle générale des PTT, les mutuelles étudiantes, etc.

- produit prescrit (DC, DC et nom de laboratoire, générique sous nom de marque, spécialité de référence),
- produit délivré (DC et nom de laboratoire, générique sous nom de marque, spécialité de référence),
- substitution (oui ou non), en sachant qu'en cas de prescription en DC, il ne peut y avoir de substitution,
- et, en cas de substitution, respect ou non du groupe générique et des mentions obligatoires<sup>11</sup> : mention sur le support de prescription du nom de la spécialité délivrée, de la forme pharmaceutique si celle-ci diffère de celle du médicament prescrit, du nombre d'unités de prise si celui-ci diffère de celui du médicament prescrit.

### 3. Traitement des données et analyse statistique

Les données des fiches de recueil ont été saisies avec le logiciel Epi-Info. Nous avons utilisé le logiciel SPSS<sup>®</sup> pour le traitement des données, en respectant l'anonymat des prescripteurs, des pharmaciens et des patients. L'intervalle de confiance (IC) d'un pourcentage et d'un *odds ratio* (OR) était donné avec un risque de première espèce fixé à 5 %. Nous avons utilisé le test statistique du  $\chi^2$ .

Pour prendre en compte les éventuels facteurs de confusion intervenant dans la prescription des médicaments génériques et la substitution des spécialités de référence, et déterminer les variables explicatives, nous avons réalisé un ajustement par régression logistique pour chaque région. Nous avons étudié dix facteurs : zone urbaine ou rurale du prescripteur, nombre d'années d'activité du prescrip-

teur, notion de praticien référent, spécialité, mode de conventionnement et sexe du prescripteur, notion d'ordonnance rédigée à l'aide d'un ordinateur, type de principe actif (pour traitement aigu ou chronique), sexe et âge du patient. Nous avons inclus tous les facteurs liés au seuil de 20 % et nous avons choisi une méthode descendante pas à pas utilisant le rapport de vraisemblance.

## RÉSULTATS

### 1. Résultats issus des requêtes sur la base de données de l'assurance maladie

Nous avons extrait 16 325 lignes de prescription en Champagne-Ardenne et 27 901 en Lorraine. Le pourcentage de génériques délivrés par principe actif variait de  $20,9 \pm 1,6$  % pour le gliclazide en Lorraine à  $59,5 \pm 1,3$  % pour le dextropropoxyphène + paracétamol en Champagne-Ardenne (Tableau I).

En nombre de lignes de prescription, le dextropropoxyphène + paracétamol et le fénofibrate représentaient  $66,1 \pm 1,1$  % du total des génériques en Champagne-Ardenne et  $62,8 \pm 0,9$  % en Lorraine. Le taux de génériques délivrés était plus élevé pour les prescripteurs des communes rurales :  $50,2 \pm 1,6$  % *versus*  $45,7 \pm 0,9$  % en Champagne-Ardenne et  $42,7 \pm 1,5$  % *versus*  $39,9 \pm 0,6$  % en Lorraine.

Les lignes de prescription des médecins référents représentaient  $7,9 \pm 0,4$  % du total en Champagne-Ardenne ( $n = 1\ 288$ ) et  $7,0 \pm 0,3$  % du total en Lorraine ( $n = 1\ 964$ ). Le taux de génériques délivrés était plus élevé quand la prescription émanait d'un

Tableau I  
Les génériques délivrés par région et par dénomination commune (DC) (régions Champagne-Ardenne et Lorraine - mars 2001).

DC	Champagne-Ardenne			Lorraine		
	répertoire <sup>a</sup>	génériques <sup>b</sup>	IC <sub>95</sub> <sup>c</sup>	répertoire <sup>a</sup>	génériques <sup>b</sup>	IC <sub>95</sub> <sup>c</sup>
	n	%	± %	n	%	± %
aténolol	1 667	42,3	2,4	2 642	33,0	1,8
buflomédil	825	36,6	3,3	1 967	34,4	2,1
dextropropoxyphène + paracétamol	5 402	59,5	1,3	7 859	57,9	1,1
fénofibrate	3 383	54,1	1,7	5 915	42,7	1,3
gliclazide	1 420	27,2	2,3	2 376	20,9	1,6
metformine	1 490	45,3	2,5	2 774	39,7	1,8
trimétazidine	2 138	24,7	1,8	4 368	23,8	1,3
<b>Total région</b>	<b>16 325</b>	<b>46,8</b>	<b>0,8</b>	<b>27 901</b>	<b>40,4</b>	<b>0,6</b>

<sup>a</sup> Répertoire : lignes de prescription de médicaments du répertoire des groupes génériques

<sup>b</sup> Génériques % : pourcentage de lignes de prescription de médicaments génériques

<sup>c</sup> IC95 : intervalle de confiance à 95 %

<sup>11</sup> Article R. 5143-10 du Code de la santé publique.

médecin référent :  $59,9 \pm 2,7 \%$  versus  $45,7 \pm 0,8 \%$  en Champagne-Ardenne et  $48,2 \pm 2,2 \%$  versus  $39,8 \pm 0,6 \%$  en Lorraine.

## 2. Résultats issus de l'échantillon

Nous n'avons pas eu communication des factures et des supports de prescription correspondant à 127 lignes de prescription. Ces non-réponses concernaient 7,9 % des lignes de prescription en Champagne-Ardenne ( $n = 73$ ) et 3,9 % des lignes de prescription en Lorraine ( $n = 54$ ). Au niveau de chaque région, il n'y avait pas de différence significative entre l'âge moyen du groupe réponse et l'âge moyen du groupe non-réponse. Les hommes étaient plus nombreux dans le groupe non-réponse en Lorraine ( $p = 0,03$ ). L'analyse a donc concerné 852 lignes de prescription en Champagne-Ardenne et 1 400 lignes de prescription en Lorraine.

### a) La prescription

La prescription était rédigée avec l'aide d'un ordinateur dans  $31,6 \pm 3,1 \%$  des cas en Champagne-Ardenne et  $28,9 \pm 2,4 \%$  des cas en Lorraine. Les prescriptions des médecins référents étaient plus souvent avec ordinateur que celles des autres médecins, à la fois en Champagne-Ardenne (OR = 3,02 ; IC : 1,84-4,96) et en Lorraine (OR = 1,98 ; IC : 1,30-3,01).

Le mode de prescription différait significativement ( $p < 0,03$ ) entre les deux régions, avec une prescription en DC plus fréquente en Champagne-Ardenne (Tableau II). Hors dextropropoxyphène + paracétamol, la fréquence de prescription en DC atteignait  $13,8 \pm 2,8 \%$  en Champagne-Ardenne et  $8,5 \pm 1,7 \%$  en Lorraine.

Le mode de prescription (DC seule, DC avec nom du laboratoire, générique sous nom de marque, spécialité de référence) des médecins référents variait significativement de celui des autres médecins, à la fois en Champagne-Ardenne ( $p < 0,01$ ) et en

Lorraine ( $p < 10^{-4}$ ). En Champagne-Ardenne, les médecins référents prescrivait plus souvent en DC avec nom de laboratoire ( $12,9 \pm 7,8 \%$  versus  $4,4 \pm 1,4 \%$ ). En Lorraine, les médecins référents prescrivait plus souvent en DC seule ( $13,4 \pm 6,8 \%$  versus  $6,0 \pm 1,3 \%$ ).

En analyse unifactorielle, les facteurs communs aux deux régions, significativement associés à la prescription d'un médicament générique, étaient l'âge du patient et le type de principe actif. En Lorraine, il s'ajoutait la notion de médecin référent, de prescription informatisée et le sexe du patient. Le sexe féminin du prescripteur n'influait pas significativement la prescription de spécialités de référence en Champagne-Ardenne (OR = 1,11 – IC = 0,72 à 1,70) et en Lorraine (OR = 1,41 – IC = 0,95 à 2,10).

En analyse multifactorielle par régression logistique, la notion de médecin référent et le type de principe actif étaient deux facteurs associés à la prescription de médicaments génériques dans les deux régions. En Champagne-Ardenne, l'âge élevé du patient était un facteur associé à une moindre prescription de médicaments génériques. En Lorraine, la prescription rédigée avec ordinateur était un facteur associé à une prescription plus fréquente de médicaments génériques (Tableau III).

### b) La délivrance

En cas de prescription en DC, le pharmacien avait délivré une spécialité avec DC et nom de laboratoire dans  $96,3 \%$  (IC : 89,0-99,8) des cas en Champagne-Ardenne et  $93,4 \pm 5,1 \%$  des cas en Lorraine. Dans deux cas de prescription en DC en Champagne-Ardenne et quatre cas en Lorraine, le pharmacien avait délivré une spécialité de référence.

La fréquence de la substitution variait selon le type de spécialité prescrite et selon la région (Tableau IV).

En cas de substitution, les mentions obligatoires réglementaires figuraient sur l'ordonnance dans

Tableau II  
Mode de prescription par région de sept principes actifs du répertoire des génériques (régions Champagne-Ardenne et Lorraine - mars 2001).

Mode de prescription	Champagne-Ardenne			Lorraine		
	Effectif	%	IC <sub>95</sub> <sup>a</sup> ± %	Effectif	%	IC <sub>95</sub> <sup>a</sup> ± %
DC <sup>b</sup> seule	80	9,4	2,0	91	6,5	1,3
DC <sup>b</sup> et nom de laboratoire	43	5,1	1,5	65	4,6	1,1
Générique sous nom de marque	145	17,0	2,5	211	15,1	1,9
Spécialité de référence	584	68,5	3,1	1 033	73,8	2,3
<b>Total</b>	<b>852</b>	<b>100</b>		<b>1 400</b>	<b>100</b>	

<sup>a</sup> IC<sub>95</sub> : intervalle de confiance à 95 %

<sup>b</sup> DC : dénomination commune

Tableau III  
Facteurs associés à la prescription d'une spécialité générique (régions Champagne-Ardenne et Lorraine - mars 2001).

Variables	Effectif	Prescription de générique		Analyse unifactorielle			Régression logistique		
		n	%	OR <sup>a</sup> brut	IC <sub>95</sub> <sup>b</sup>	p	OR <sup>a</sup> ajusté	IC <sub>95</sub> <sup>b</sup>	p
<b>Région Champagne-Ardenne :</b>									
<i>Médecin référent</i>						NS <sup>c</sup> (0,06)			0,039
non référent	782	239	30,6	1			1		
référent	70	29	41,4	1,61	[0,98-2,65]		2,53	[1,03-2,89]	
<i>Âge du patient</i>						1,3.10 <sup>-7</sup>			< 5.10 <sup>-5</sup>
0 à 54 ans	237	106	44,7	1			1		
55 à 74 ans	402	118	29,4	0,50	[0,36-0,70]		0,62	[0,43-0,89]	
75 ans et plus	213	44	20,7	0,32	[0,21-0,48]		0,38	[0,24-0,58]	
<i>Type de principe actif</i>						1,6.10 <sup>-6</sup>			< 5.10 <sup>-5</sup>
chronique	565	147	26,0	1			1		
aigu	287	121	42,2	2,07	[1,53-2,80]		1,73	[1,25-2,39]	
<b>Région Lorraine :</b>									
<i>Médecin référent</i>						9.10 <sup>-6</sup>			< 5.10 <sup>-5</sup>
non référent	1 303	323	24,8	1			1		
référent	97	44	45,4	2,52	[1,66-3,83]		2,53	[1,64-3,90]	
<i>Âge du patient</i>						0,002			NS <sup>c</sup> (0,29)
0 à 54 ans	375	124	33,1	1					
55 à 74 ans	687	163	23,7	0,63	[0,48-0,83]				
75 ans et plus	338	80	23,7	0,63	[0,45-0,87]				
<i>Type de principe actif</i>						<5.10 <sup>-8</sup>			< 5.10 <sup>-5</sup>
chronique	1 001	204	20,4				1		
aigu	399	163	40,9	2,70	[2,10-3,47]		2,81	[2,17-3,63]	
<i>Prescription avec ordinateur</i>						0,005			0,005
non	995	240	24,1	1			1		
oui	405	127	31,4	1,44	[1,11-1,86]		1,46	[1,12-1,91]	
<i>Sexe du patient</i>						0,049			NS <sup>c</sup> (0,20)
masculin	568	133	23,4	1					
féminin	832	234	28,1	1,28	[1,00-1,64]				

<sup>a</sup> OR : odds ratio

<sup>b</sup> IC<sub>95</sub> : intervalle de confiance à 95 %

<sup>c</sup> NS : non significatif

Tableau IV  
Fréquence relative de la substitution par le pharmacien d'officine de sept principes actifs du répertoire des groupes génériques (RGG) (régions Champagne-Ardenne et Lorraine - mars 2001).

Spécialité prescrite	Champagne-Ardenne			Lorraine		
	Effectif	substitution		Effectif	substitution	
		%	IC <sub>95</sub> <sup>a</sup> ± %		%	IC <sub>95</sub> <sup>a</sup> ± %
Spécialité de référence	584	22,8	3,4	1 033	18,6	2,4
Générique en DC <sup>b</sup> et nom de laboratoire	43	65,1	14,2	65	58,5	12,0
Générique sous nom de marque	145	17,0	2,5	211	15,1	1,9
Spécialité du RGG <sup>c</sup>	772	24,7	3,0	1 309	21,2	2,2

<sup>a</sup> IC<sub>95</sub> : intervalle de confiance à 95 %

<sup>b</sup> DC : dénomination commune

<sup>c</sup> Nous avons exclu les prescriptions en dénomination commune seule, pour lesquelles il ne peut y avoir de substitution

Tableau V  
Facteurs associés à la substitution d'une spécialité de référence par un générique  
(régions Champagne-Ardenne et Lorraine - mars 2001).

Variables	Effectif	Substitution		Analyse unifactorielle			Régression logistique		
		n	%	OR <sup>a</sup> brut	IC <sub>95</sub> <sup>b</sup>	p	OR <sup>a</sup> ajusté	IC <sub>95</sub> <sup>b</sup>	p
<b>Région Champagne-Ardenne :</b>									
<i>Nombre d'années d'activité du prescripteur</i>						0,049			0,037
moins de 20 ans	363	73	20,1	1			1		
20 ans et plus	221	60	27,1	1,48	[1,00-2,19]		1,54	[1,03-2,31]	
<i>Sexe du patient</i>						0,006			0,036
masculin	238	68	28,6	1			1		
féminin	346	65	18,8	0,58	[0,39-0,85]		0,65	[0,44-0,97]	
<i>Type de principe actif</i>						0,014			NS <sup>c</sup> (0,20)
chronique	166	49	29,5	1					
aigu	418	84	20,1	1,67	[1,10-2,51]				
<i>Âge du patient</i>						1,3.10 <sup>-5</sup>			< 5.10 <sup>-5</sup>
0 à 54 ans	131	48	36,6	1			1		
55 à 74 ans	284	62	21,8	0,48	[0,31-0,76]		0,47	[0,30-0,75]	
75 ans et plus	169	23	13,6	0,27	[0,15-0,48]		0,28	[0,16-0,50]	
<b>Région Lorraine :</b>									
<i>Nombre d'années d'activité du prescripteur</i>						0,044			NS <sup>c</sup> (0,06)
moins de 20 ans	683	115	16,8	1					
20 ans et plus	350	77	22,0	1,39	[1,01-1,92]				
<i>Sexe du patient</i>						0,014			0,010
masculin	435	96	22,1	1			1		
féminin	598	96	16,1	0,68	[0,49-0,93]		0,65	[0,47-0,90]	
<i>Type de principe actif</i>						4,3.10 <sup>-6</sup>			< 5.10 <sup>-5</sup>
chronique	797	124	15,6	1			1		
aigu	236	68	28,8	2,20	[1,56-3,09]		2,37	[1,68-3,36]	
<i>Prescription avec ordinateur</i>						0,002			0,002
non	755	123	16,3	1			1		
oui	278	69	24,8	1,70	[1,22-2,39]		1,72	[1,22-2,42]	

<sup>a</sup> OR : odds ratio

<sup>b</sup> IC<sub>95</sub> : intervalle de confiance à 95 %

<sup>c</sup> NS : non significatif

79,1 ± 5,8 % des cas en Champagne-Ardenne et 66,4 ± 5,6 % en Lorraine. Dans un seul cas, en Champagne-Ardenne, le pharmacien a substitué la spécialité prescrite par une spécialité d'un autre groupe générique.

En analyse unifactorielle, les facteurs associés à une substitution d'une spécialité de référence étaient le nombre d'années d'activité du médecin (moins de 20 ans, 20 ans et plus), le sexe du patient, le type de principe actif (pour traitement chronique ou aigu). En Champagne-Ardenne, il s'ajoutait l'âge du patient, et en Lorraine, la notion de prescription rédigée avec ordinateur.

En analyse multifactorielle par régression logistique, le sexe féminin était un facteur associé à une moindre substitution des spécialités de référence.

En Champagne-Ardenne, deux autres facteurs intervenaient : le nombre d'années d'activité du prescripteur et l'âge du patient. En Lorraine, les deux autres facteurs associés à une substitution des spécialités de référence étaient l'existence d'une prescription rédigée avec ordinateur et la prescription d'un principe actif à visée aiguë (Tableau V).

## DISCUSSION

### 1. Limites de l'étude

Les données recueillies ne concernaient que les patients du régime général de l'assurance maladie des travailleurs salariés *stricto sensu*. Les taux de délivrance de génériques par principe actif pouvaient

varier dans les autres régimes d'assurance maladie, essentiellement en raison d'une répartition différente par département des bénéficiaires. Nous ne disposons de ces éléments que pour la région Champagne-Ardenne. Les données de mars 2001 transmises à l'Urcam par la Mutualité sociale agricole et l'Assurance maladie des professions indépendantes montraient, pour les sept principes actifs étudiés, un taux de génériques plus élevé pour la Mutualité sociale agricole (+ 2,1 points) et moins élevé pour l'Assurance maladie des professions indépendantes (- 4,0 points). En incluant ces deux régimes, le taux de génériques augmentait de 0,1 point, avec des variations par principe actif allant de 0,0 point pour la metformine à 0,7 point pour le gliclazide. Au total, le biais créé par l'absence de prise en compte des autres régimes paraît minime et non susceptible de remettre en cause la validité des résultats de l'étude.

Cette étude concernait les génériques délivrés en officine de ville. À l'hôpital, la liberté des prix lors des passations de marché est un atout pour les laboratoires fabriquant les spécialités de référence. En 1997, les génériques du répertoire ne représentaient que 0,4 % du volume des médicaments consommés à l'hôpital [6].

Nous n'avons pas analysé la totalité des médicaments du RGG, mais seulement les sept principes actifs les plus intéressants sur le plan économique. Les résultats de cette étude ne peuvent donc être extrapolés à la totalité du RGG. Le faible pourcentage de factures et d'ordonnances non transmises par les CPAM ne nous paraît pas susceptible d'altérer les résultats de l'étude. En effet la cause de ces non-réponses ne dépendait ni des prescripteurs ni des pharmaciens.

Enfin, cette étude concernait des prescriptions réalisées entre le 5 et le 10 mars 2001 avec des délivrances proches de la date de prescription. Les modalités de prescription et de dispensation des médicaments du répertoire des génériques sont susceptibles de varier dans le temps.

## 2. Prescriptions

Les différences observées entre les deux régions, en particulier en ce qui concerne les prescriptions en DC, reflètent une antériorité en Champagne-Ardenne. La CPAM de la Marne s'est engagée dès 1997 dans la promotion à titre expérimental de la prescription en DC, soutenue par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Le faible taux de prescription informatisée semble indiquer que l'informatisation des médecins ne s'accompagne

pas couramment de l'acquisition d'un logiciel d'aide à la prescription.

Conformément à l'engagement qu'ils avaient pris, les médecins référents prescrivent effectivement plus souvent des médicaments génériques que les autres médecins. Mais leur nombre est insuffisant pour influencer significativement sur le développement des génériques.

Bien qu'à la date de l'étude la prescription des médicaments par leur DC ne fût pas juridiquement possible<sup>12</sup>, elle représentait un poids supérieur à la prescription de spécialité en DC et nom de marque, objectivant le bon sens médical de certains médecins. Deux autres freins extralégaux à la prescription en DC existaient, et existent encore. Le premier était évidemment la longueur du nom du principe actif ; il concernait le médecin n'utilisant pas de logiciel d'aide à la prescription. Cette étude l'a démontré avec l'exemple caricatural du dextropropoxyphène + paracétamol. Le deuxième frein concernait le médecin utilisant un logiciel d'aide à la prescription. La rédaction en DC d'emblée se révélait peu pratique, les routines d'aide à la prescription n'existant plus [7]. La seule possibilité était alors de prescrire en DC et nom de marque puis d'enlever le nom de la marque. Les sociétés éditrices ont commencé à tenir compte des nouvelles dispositions en matière de prescription en DC. Cependant, en mars 2003, 15 logiciels d'aide à la prescription sur 26 ne géraient pas encore la prescription en DC.

L'analyse par régression logistique des facteurs influençant la prescription des médicaments génériques a montré des différences entre les deux régions. L'objectif de cette analyse n'était pas d'obtenir un modèle reproductible. En Champagne-Ardenne où la prescription de génériques est plus développée, l'âge élevé du patient est un facteur de moindre prescription de génériques. Ce fait reflète les précautions du prescripteur face aux patients âgés, susceptibles d'être perturbés par un changement de traitement chronique. En Lorraine, la prescription plus fréquente de génériques en cas de prescription informatisée traduit sans doute la plus grande facilité de prescription de génériques à l'aide d'un logiciel d'aide à la prescription. Une revue de la littérature a effectivement montré que l'utilisation d'un ordinateur durant les consultations des médecins généralistes se traduisait par une augmentation de la prescription de génériques [8]. Nous n'avons pas observé que le mode de conventionnement, la spécialité et le sexe du prescripteur influaient significativement sur la prescription de

<sup>12</sup> Elle le sera après promulgation de la loi n° 2001-1246 du 21 décembre 2001 de financement de la sécurité sociale pour 2002 (JO 26 déc.) puis du décret n° 2002-1216 du 30 septembre 2002 relatif à la prescription de médicaments en dénomination commune et modifiant le Code de la santé publique (JO 2 oct.) ; cf. art. L. 5125-23 et R. 5000-1 du Code de la santé publique.



génériques. Ceci s'explique peut-être par un manque de puissance de notre échantillon.

### 3. Dispensation

Les substitutions de générique à générique étaient fréquentes pour des raisons tenant probablement aux contraintes économiques propres à la gestion des entreprises officinales. Ce mode de substitution permet d'alléger le nombre de spécialités génériques différentes en stock. Ainsi, le pharmacien peut obtenir des conditions commerciales plus intéressantes par la commande de quantités importantes auprès d'un seul laboratoire génériqueur.

Certains craignaient que les prescriptions en DC n'entraînent pas une délivrance automatique de génériques. Cette étude a permis d'infirmer cette hypothèse. Pour les sept principes actifs étudiés, le taux de substitution de spécialité de référence à générique était supérieur aux résultats d'autres études. Ainsi dans la Marne, dont le taux de génériques est, avec celui de la Meuse, le plus élevé de France, le taux de substitution des spécialités de référence en génériques était de 20 % en février 2001 [9]. Ce résultat concernait la totalité du répertoire des génériques. Il suggère que les pharmaciens axent la substitution préférentiellement sur certains principes actifs, les plus importants économiquement. Les pharmaciens devront certainement pratiquer une substitution large sur un plus grand nombre de principes actifs pour que la vente de génériques puisse poursuivre sa croissance.

L'analyse par régression logistique des facteurs influençant la substitution des spécialités de référence a montré entre les deux régions des différences quant aux facteurs explicatifs. En effet, l'attitude des professionnels face à la prescription en DC et aux génériques différait. Il existait en Champagne-Ardenne, et en particulier dans la Marne, une antériorité dans l'implication des pharmaciens d'officine dans la promotion des génériques. Le fait que le type de principe actif aigu ou chronique ne soit pas un facteur explicatif dans la substitution de spécialités de référence semble démontrer les efforts des pharmaciens dans la difficile substitution des médicaments à visée chronique. Mais, peut-être la substitution par un générique d'un médicament à visée chronique entraîne-t-elle une prescription ultérieure en générique par le médecin. L'âge des patients était un facteur influençant la substitution en Champagne-Ardenne ; il semble traduire les précautions prises également par les pharmaciens pour éviter de perturber les patients âgés par une modification de traitement chronique. La moindre substitution retrouvée chez les femmes dans les deux régions, avec pour conséquence une moindre délivrance de générique est une notion retrouvée dans d'autres études [10]. La substitution plus importante lorsque les prescripteurs ont au moins 20 ans d'acti-

vité s'explique plus difficilement. Des relations anciennes entre pharmacien et médecin sont-elles susceptibles de favoriser la substitution ? D'autres facteurs non pris en compte ont-ils pu agir comme biais de confusion ? Nous ne disposons pas d'éléments caractérisant le pharmacien, âge et sexe en particulier. En effet, seule la raison sociale de la pharmacie figure dans la base de données de l'assurance maladie. Enfin, nous ne voyons pas d'explication directe à ce que l'existence d'une prescription rédigée avec un ordinateur soit associée à la substitution de spécialités de référence en Lorraine.

Cette étude constitue un reflet de l'attitude des professionnels de santé face aux médicaments génériques. Elle montre que le développement des génériques dépend de l'importance de l'effort conjugué des prescripteurs et des pharmaciens. L'extension régulière du répertoire à de nouveaux principes actifs contribue au développement des ventes de génériques. Même si le taux de génériques diminue alors transitoirement, la part du répertoire dans le volume et le coût des médicaments croît, et avec elle la masse des économies réalisées. La fin de l'année 2001 a vu l'inscription au répertoire des génériques de deux principes actifs économiquement importants : la fluoxétine (spécialité de référence : Prozac®) et l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique (spécialité de référence : Augmentin®). En 2000, ces deux médicaments se classaient respectivement cinquième et huitième en chiffre d'affaires, totalisant plus de 320 millions d'euros [11].

Cependant, certains groupes génériques sont susceptibles de disparaître du répertoire. En effet, les spécialités correspondant à 14 % des groupes génériques ont un service médical rendu (SMR) insuffisant [12]. Le déremboursement des spécialités à SMR insuffisant entraînerait *ipso facto* leur exclusion du répertoire.

Il est certain que le développement des génériques ne fera pas diminuer les dépenses de médicaments. Mais, en faisant réaliser des économies substantielles sur des principes actifs anciens, les génériques permettent de financer le coût élevé des médicaments nouveaux et ainsi d'améliorer la prise en charge des assurés sociaux. Le développement des ventes de génériques nécessite un partenariat fort associant différents acteurs du système de soins : les prescripteurs, les pharmaciens et les organismes payeurs. Chacun doit y trouver un bénéfice. Les deux premiers acteurs, en relation directe avec le patient, peuvent modifier sa perception du médicament générique.

Les nouvelles dispositions législatives et réglementaires, qui ont défini le cadre de la prescription des médicaments par leur DC, ont donné une impulsion au développement des génériques en France. En effet, la prescription en DC libère le praticien

d'une contrainte économique et sécurise son ordonnance. Elle donne tout son rôle au pharmacien d'officine. Enfin, elle rassure le patient qui ne reçoit plus une spécialité au nom inconnu de lui et différent du nom du médicament porté sur son ordonnance.

#### Remerciements

Nous tenons à remercier M. Ravetta, directeur de l'Urcam de Champagne-Ardenne et M. Petit, directeur de l'Urcam de Lorraine.

---

#### RÉFÉRENCES

1. National Economic Research Associates, SJ Berwin & Co, YRCR Ltd. Policy relating to generic medicines in the OECD. Final report for the European Commission (III/E/3), Contract ETD/97/501335. London 1998; 255 p. (www nera.com).
2. Lancry PJ. Médicament, approche économique et institutionnelle. Paris : CNAMTS ; 2000.
3. Pelletier E. GENERICAM. Les chiffres-clés des médicaments génériques remboursés par le régime général en 1999 et 2000. Paris : CNAMTS ; 2001.
4. Lancry PJ, Criquillion B. Médicaments génériques : une analyse en terme de disparité. Paris : CNAMTS ; 2001.
5. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. La population protégée par les régimes de Sécurité Sociale. Répartition géographique par département et par circonscription de caisse primaire au 31 décembre 1999. Paris : CNAMTS, Dossier Études et Statistiques ; 2001, n° 48.
6. Cavalié P. Le marché des génériques à l'hôpital. J Econ Med 2000;18:29-38.
7. Dupagne D. Prescrire en DCI avec un ordinateur. Le Généraliste 2001 ; n° 2043, Cahier n° 2 : 33-4.
8. Mitchell E, Sullivan F. A descriptive feast but an evaluative famine: systematic review of published articles on primary care computing during 1980-97. BMJ 2001;322:279-82.
9. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. DCI et génériques. Un tandem efficace. In : Faits marquants Assurance Maladie. Paris : CNAMTS ; 2002 ; pp. 62-70.
10. Pelletier E. La délivrance des médicaments génériques en France métropolitaine. Paris : CNAMTS, Bloc-Notes Statistique n° 86 ; 2001.
11. Viala A. Médicaments remboursables : les vertiges de la croissance. Le Moniteur des Pharmacies ; 30 juin 2001, n° 2405, Cahier III.
12. Taboulet F, Haramburu F, Latry P. Analyse de l'offre de médicaments génériques. Rev Epidemiol Sante Publique 2003;51:415-25.