



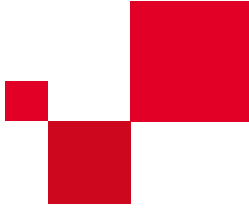
LES ÉTUDES DE LA MUTUALITÉ FRANÇAISE

Bilan de 25 ans de politique
du médicament générique.
Propositions pour une politique
plus ambitieuse.

OCTOBRE 2008

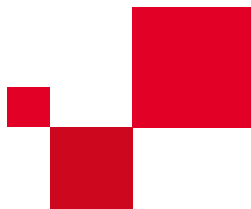


www.mutualite.fr



PLAN DE L'ÉTUDE

Résumé	4
Note de problématique	5
Note méthodologique	6
1. Éléments de contexte : les médicaments génériques en France	7
1.1. L'environnement réglementaire des médicaments génériques	7
■ 1.1.1. La propriété intellectuelle du médicament	7
■ 1.1.2. Définition	9
■ 1.1.3. Autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique	10
■ 1.1.4. Les dispositifs de contrôle des médicaments génériques	10
■ 1.1.5. Répertoire des groupes génériques	11
■ 1.1.6. Remboursement d'un médicament générique	14
■ 1.1.7. Prix d'un médicament générique	15
■ 1.1.8. Dénomination d'un médicament générique	17
■ 1.1.9. Droit de substitution	18
■ 1.1.10. Tarif forfaitaire de responsabilité	18
■ 1.1.11. Règles spécifiques des marges	19
1.2. État des lieux du marché	22
■ 1.2.1. Comparaisons internationales	22
■ 1.2.2. Le marché français des génériques	28
■ 1.2.3. Les économies réalisées grâce aux médicaments génériques	31
■ 1.2.4. Remboursements de génériques par les mutuelles	31
1.3. Récapitulatif de l'historique des mesures prises par les pouvoirs publics en faveur des médicaments génériques	32
2. Analyse des facteurs impactant le développement des génériques	36
2.1. Les facteurs de croissance du marché	36
■ 2.1.1. Circuit administratif (de l'AMM à la commercialisation)	36
■ 2.1.2. Laboratoires génériqueurs	38
■ 2.1.3. Médecins	39
■ 2.1.4. Pharmaciens	40
■ 2.1.5. Assurance maladie	40
2.2. Les freins au développement des génériques	42
■ 2.2.1. Circuit administratif (de l'AMM à la commercialisation)	42
■ 2.2.2. Stratégies industrielles des laboratoires princeps	43
■ 2.2.3. Médecins	46
■ 2.2.4. Pharmaciens	46
■ 2.2.5. Patients	47
3. Actions et positionnement de la Mutualité Française pour une politique des génériques ambitieuse	48
3.1. Actions de la Mutualité Française	48
3.2. Positionnement de la Mutualité Française	49
■ 3.2.1. Les politiques publiques doivent faciliter la mise à disposition rapide de médicaments génériques valorisés au meilleur prix pour le patient	50
■ 3.2.2. Les stratégies de contournement des génériques doivent être identifiées comme telles	51
■ 3.2.3. Deux leviers doivent être utilisés : la prescription en DCI et l'incitation à prescrire dans le cadre du répertoire des groupes génériques	51
■ 3.2.4. Il faut garantir l'efficacité du circuit de délivrance des médicaments génériques	53
■ 3.2.5. L'acceptation des génériques par les patients doit être facilitée	54
■ 3.2.6. Les mutuelles poursuivront leur engagement en faveur des médicaments génériques	54
Conclusion, bibliographie, annexes	55 à 62



RÉSUMÉ

La définition des médicaments génériques s'est élargie et affinée au cours des dix dernières années. Plus largement, la réglementation encadrant la commercialisation, la prescription, la délivrance et le remboursement des médicaments génériques a considérablement évolué afin de faciliter leur utilisation sans remettre en cause la sécurité des patients et la qualité de leur prise en charge.

Entre 2003 et 2007, le marché des génériques a progressé en France à un taux de croissance annuel moyen d'environ 17 % en valeur passant ainsi de 1,6 à 3,5 milliards d'euros en 5 ans. Plusieurs facteurs ont contribué à cette croissance. L'évolution de la réglementation en faveur d'une clarification et d'une accélération des conditions d'accès au marché des génériques a joué un rôle important. La récente campagne « Tiers payant contre génériques » a permis à de nombreux départements d'améliorer significativement leur taux de substitution. Mais d'une manière générale, ce sont les pharmaciens qui ont joué un rôle central dans le développement du marché des génériques, d'une part grâce au droit de substitution qui leur a été accordé en 1999, et d'autre part grâce aux conditions financières qui sont associées à la délivrance de médicaments génériques hors Tarifs forfaitaires de responsabilité (TFR).

Pourtant, le marché des médicaments génériques, malgré sa croissance régulière, reste encore trop limité au regard de ce qui est observé dans les autres marchés européens. Les perspectives d'économies pour la collectivité sont encore importantes.

Il subsiste en effet de nombreux freins au développement des génériques en France. Ils sont inhérents au cadre réglementaire qui entoure les médicaments génériques et qui confère au répertoire des génériques un champ trop étroit. Ils sont également, et surtout, la conséquence d'une stratégie très offensive de l'industrie pharmaceutique princeps visant à détourner les prescriptions des médecins de médicaments dont le brevet est tombé dans le domaine public vers des médicaments encore protégés par un brevet.

La Mutualité Française s'est engagée en faveur des médicaments génériques dès la fin des années quatre-vingt et a réaffirmé cet objectif comme une priorité de sa politique du médicament lors de son congrès de Paris en 2000. Depuis, elle multiplie les actions d'information et de communication en faveur des médicaments génériques auprès de ses adhérents mutualistes et s'est engagée dès le congrès de Paris dans la promotion de la prescription en Dénomination commune internationale (DCI) dont l'un des avantages est de faciliter la délivrance de génériques. Enfin, elle soutient toutes les mesures qui visent à lutter contre les stratégies de contournement des génériques mises en place par les laboratoires princeps.

NOTE DE PROBLÉMATIQUE

Les dépenses de médicaments remboursables, prescrits et délivrés en ville ont atteint 27,6 milliards d'euros en 2007¹, soit un milliard d'euros de plus qu'en 2006. Une étude publiée en mars⁽¹⁾ par la CNAMTS montre que 56 % de la croissance des dépenses de médicaments provient des médicaments de spécialités destinés au traitement des pathologies lourdes. Les besoins de financement de l'innovation ne cessent de croître.

Dans un contexte budgétaire de plus en plus contraint², de nombreuses mesures de régulation économique du médicament ont été mises en place par les pouvoirs publics. Elles ont pour objectif de permettre, à chaque patient, de bénéficier de la stratégie thérapeutique la plus adaptée à leur pathologie, au prix le plus juste pour la collectivité.

Les médicaments génériques constituent un outil majeur de régulation des dépenses de médicaments dans la mesure où ils apportent aux patients le même bénéfice thérapeutique que leurs médicaments de référence, dans les mêmes conditions de sécurité, mais à un coût significativement moins élevé.

La Mutualité Française a été pionnière sur la problématique des génériques. Dès la fin des années 1980, en réponse au plan Séguin, elle s'est engagée en faveur du développement du marché des médicaments génériques qu'elle percevait déjà comme une source de financement de l'innovation thérapeutique à qualité

de soins égale et comme le meilleur moyen de garantir, dans un système de prix administrés l'accès au même produit au meilleur prix. La mise en place de tarifs forfaitaires de responsabilité, qui égalisent la prise en charge par l'assurance maladie obligatoire (AMO) des mêmes molécules, vise à renforcer cet objectif.

Le marché français des médicaments génériques est en croissance constante et régulière depuis la fin des années 1990 mais reste encore insuffisamment développé lorsqu'on le compare aux autres marchés européens.

Après plus de 25 ans d'engagement, la Mutualité Française analyse les facteurs de croissance et les freins au développement des génériques³ et formule ses propositions pour une politique des génériques ambitieuse.

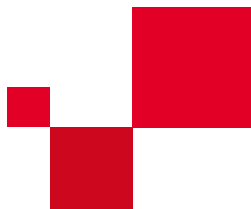
Après une présentation détaillée de l'environnement réglementaire et économique propre aux médicaments génériques, cette étude s'attache à identifier les principaux acteurs en présence et les forces positives et négatives exercées par chacun d'eux sur le marché des médicaments génériques. Enfin, elle présente les actions menées par la Mutualité Française, depuis plus de 25 ans, en faveur des médicaments génériques et ses propositions pour permettre à ce marché de continuer à participer au financement des vraies innovations thérapeutiques.

⁽¹⁾ Toutes les notes en italique renvoient à la bibliographie en page 57.

¹ Base de remboursement 2007 des médicaments dispensés en ville, IMS Health 2008.

² Le déficit de la branche maladie du régime général a atteint 4,6 milliards d'euros en 2007. (BIPE 2008, à partir d'un communiqué du ministère des Comptes publics de mars 2008).

³ Le champ de l'analyse s'applique essentiellement aux médicaments génériques traditionnels et n'intègre pas les médicaments biosimilaires (génériques des médicaments issus des biotechnologies).



NOTE MÉTHODOLOGIQUE

Le répertoire de référence utilisé par l'observatoire du médicament de la Mutualité Française est celui de la CNAMTS au 30 juin 2007 (utilisé dans le cadre des relations conventionnelles au deuxième semestre 2007).

Tous les calculs ont été faits code CIP par code CIP. Les données de vente et de remboursement exploitées par l'observatoire du médicament de la Mutualité Française sont issues de la base de données IMS (2003 à 2007).

Les prix moyens des médicaments génériques ont été calculés groupe générique par groupe générique, conditionnement par conditionnement, en divisant le chiffre d'affaires par les unités sur la base des données IMS de décembre 2007 (pour éviter les distorsions dues à des variations de prix au cours d'une année). Les calculs n'ont considéré que les médicaments génériques remboursables.

Les données de marché des princeps prennent en compte les princeps qui ont au moins un générique commercialisé sur la période afin d'éviter de comptabiliser les princeps inscrits au répertoire mais dont le brevet n'est pas encore tombé dans le domaine public.

Les données relatives à l'économie réalisée grâce aux génériques correspondent à l'économie qui a été réalisée sur le stock de médicaments génériques délivrés sur l'année N. En d'autre terme, il s'agit de déterminer les dépenses qui ont été évitées par la collectivité (assurance maladie obligatoire, patients, assurances maladies complémentaires) grâce à l'utilisation des médicaments génériques plutôt que des médicaments princeps. Ces calculs ont été faits code CIP par code CIP.

Les données relatives à l'économie potentielle correspondent aux dépenses qui pourraient encore être évitées si le taux de pénétration des génériques dans le répertoire était de 100 %. Ces calculs ont été faits code CIP par code CIP.

1. Éléments de contexte : les médicaments génériques en France

1.1. L'environnement réglementaire des médicaments génériques

1.1.1. La propriété intellectuelle du médicament

Lorsque l'on parle de la propriété intellectuelle des médicaments, il convient de bien distinguer deux notions :

- la protection commerciale qui est assurée par le dépôt d'un brevet,
- la protection des données, c'est-à-dire des études venues à l'appui du dossier d'AMM⁴ du médicament de référence.

La protection commerciale

Dès qu'un laboratoire pharmaceutique identifie une molécule prometteuse, c'est-à-dire en amont des études cliniques, il dépose un brevet pour protéger l'exploitation commerciale de sa découverte. Cette protection durera 20 ans à compter du dépôt du brevet, comme pour n'importe quel produit breveté.

La période effective de protection commerciale du médicament est en réalité d'environ 10 ans puisque les 20 ans de protection intègrent la durée des études cliniques et du circuit administratif du médicament (obtention de l'AMM). Pour compenser cette réduction de la période effective de protection commerciale du médicament, la France a mis en place, en 1990⁽²⁾, un « certificat complémentaire de protection (CCP) » qui permettait au médicament de bénéficier d'une période complémentaire de protection de 7 ans, à compter de l'échéance du brevet initial, sans que la période totale de protection ne puisse excéder 17 ans à compter de l'obtention de l'AMM. En janvier 1993⁽³⁾, le CCP français

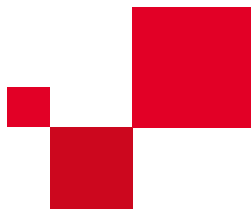
a été remplacé par la création d'un CCP communautaire assurant une protection complémentaire de 5 ans, sans que la durée totale de la protection ne puisse excéder 15 ans à compter de la première AMM délivrée dans l'Union européenne.

Au total le médicament est donc protégé pendant au maximum une quinzaine d'années à compter de sa commercialisation. Lorsque ces 15 années sont écoulées, on dit que le médicament « tombe dans le domaine public ». C'est-à-dire que n'importe quel laboratoire pharmaceutique peut en commercialiser une copie. Ces « copies » de médicaments sont appelées « médicaments génériques ». Le médicament original qui a fait l'objet du brevet est appelé « médicament princeps ».

À cette limite supérieure de protection commerciale des médicaments doit être ajoutée une limite inférieure introduite par l'article 9 de la loi de transposition de la directive 2004/27/CE⁽⁴⁾. Cette disposition prévoit qu'un générique « ne peut être commercialisé qu'à l'expiration d'une période de 10 ans suivant l'autorisation initiale de mise sur le marché de la spécialité de référence. ». Cette durée d'interdiction étant portée à 11 ans si le médicament de référence a obtenu une nouvelle indication pendant les 8 années suivant l'AMM, apportant un avantage clinique important par rapport aux thérapeutiques existantes.

Un médicament générique peut donc être commercialisé au plus tôt 10 ans après la première AMM du médicament de référence et au plus tard 15 ans après.

⁴ Autorisation de mise sur le marché.



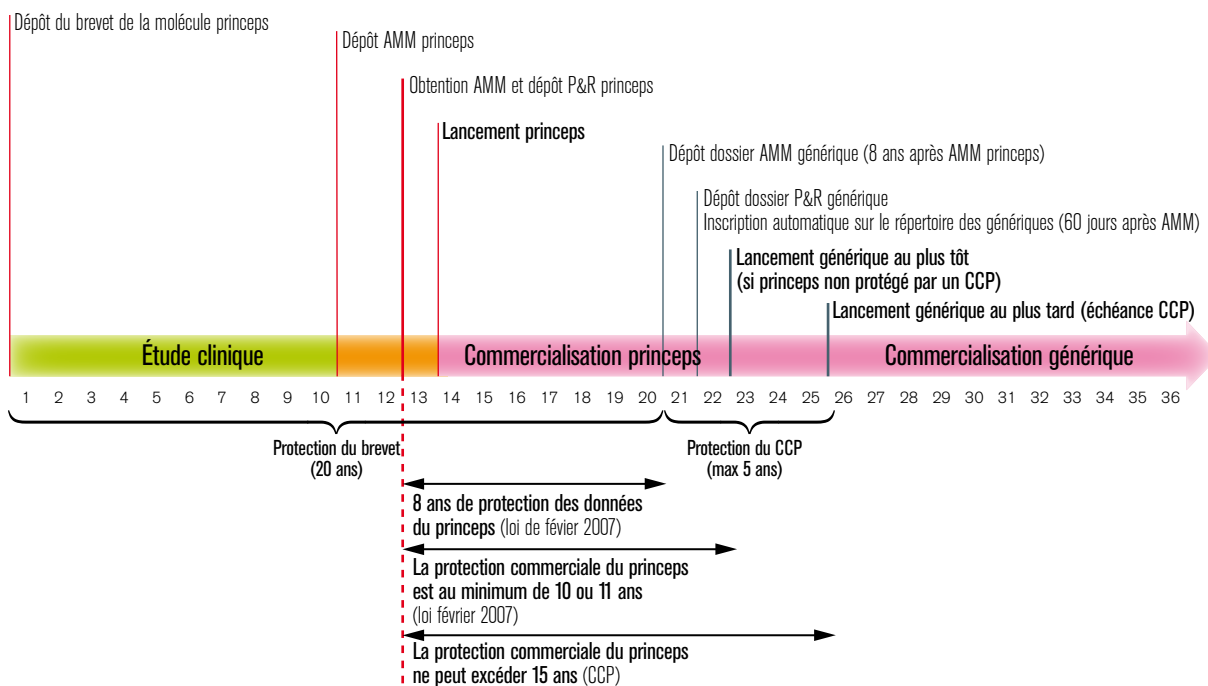
La protection des données

La protection des données correspond à la protection des résultats des études cliniques portées au dossier d'AMM de la spécialité de référence. Le régime de protection des brevets a été aménagé par une clause dite « Bolar » à l'occasion de la publication de la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. L'article 10 de la loi prévoit en effet que la protection des brevets ne s'applique pas « aux études et essais requis en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament, ainsi qu'aux actes nécessaires à leur réalisation et à l'obtention de l'autorisation ». Cette disposition vise à faciliter et accélérer la réalisation des essais en vue du dépôt des dossiers de demande d'AMM des médicaments génériques.

Il en résulte que les résultats des études portées aux dossiers de demande d'AMM de médicaments originaux sont protégés pendant une durée de 8 ans à compter de l'obtention de la première AMM dans l'Union européenne. **Un génériqueur n'est ainsi autorisé à déposer une demande d'AMM pour un médicament générique qu'au terme d'un délai de 8 ans à compter de l'obtention de l'AMM du médicament de référence.**

Avant la publication de cette loi, la durée de protection des essais cliniques n'était pas harmonisée en Europe. Elle était de 6 ans dans certains pays et 10 ans dans d'autres, dont la France.

Schéma récapitulatif du cycle administratif de vie des médicaments



CCP : certificat complémentaire de protection / P&R : Prix et remboursement / Source : Mutualité Française, observatoire du médicament, 2008

1.1.2. Définition

La définition du médicament générique a évolué avec le temps⁵. Elle a été posée par **l'ordonnance du 24 avril 1996**, relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins :

« On entend par 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 bioéquivalence⁶ avec l'autre spécialité a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Pour l'application du présent article, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique⁷. »

La loi du 23 décembre 1998 de financement de la Sécurité sociale pour 1999 a complété cette définition en introduisant la notion de spécialité de référence et de groupe générique :

« La spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques, constituent un groupe générique. »

La loi de réforme de l'assurance maladie du 13 août 2004⁽⁵⁾ a transposé la définition élargie du médicament générique prévue par la directive 2004/27/CE modifiant la directive 2001/83/CE instituant un Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. L'article 30 de la loi complète l'article L5121-1 du Code de la Santé publique par les mots : *« et 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.*

Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être apportées. »

La loi considère donc que les dérivés chimiques d'un même principe actif (sels, isomères, esters) doivent être considérés comme un même principe actif à moins que leur profil de sécurité et/ou d'efficacité soit sensiblement différent.

Enfin, **la loi n° 2007-248 du 26 février 2007**⁽⁴⁾ portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament a encore complété l'article L5121-1 du CSP en introduisant la possibilité de créer des groupes génériques sans spécialité de référence *« En l'absence de spécialité de référence, un groupe générique peut être constitué de spécialités ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont les caractéristiques en termes de sécurité et d'efficacité sont équivalentes ».*

La composition tant qualitative que quantitative d'un médicament générique doit donc être la même que son médicament de référence. En revanche, les excipients⁸ utilisés peuvent être différents dès lors que la biodisponibilité du médicament n'est pas remise en cause. Les génériques peuvent donc être différents de leurs principes en couleur, forme, taille et goût. Les excipients à effets notoires⁹ peuvent être présents dans tous les médicaments qu'ils soient principes ou génériques. Lorsqu'un excipient à effet notoire d'un générique diffère de l'excipient du principe, il doit être mentionné au prescripteur et au patient.

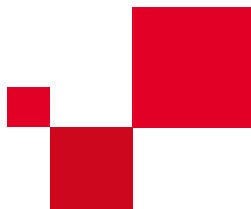
⁵ Une version complète du 5° de l'article L5121-21 du CSP qui donne la définition du médicament générique est présentée en annexe 1.

⁶ L'article R5121-1 du Code de la Santé publique définit la bioéquivalence comme « l'équivalence des biodisponibilités » elle-même définie comme « la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action ».

⁷ Insertion dans le Code de la Sécurité sociale de l'article L 601-6 devenu l'article L5121-1.

⁸ Les excipients sont des substances sans efficacité pharmacologique qui sont incorporées aux médicaments afin de permettre leur absorption ou d'améliorer leur conservation. Ils entrent ainsi dans la composition des gélules, qui peuvent être colorées différemment, dans celle des sirops, dont le goût peut varier, dans celle des comprimés, dont la taille, la forme et la couleur peuvent également être modifiées.

⁹ On entend par excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions particulières pour certaines catégories de patients (Répertoire des médicaments génériques de l'Afssaps).



1.1.3. Autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique

Comme tout médicament, un médicament générique doit bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour pouvoir être commercialisé. Cette AMM peut lui être accordée soit dans le cadre d'une procédure nationale, soit dans le cadre d'une procédure européenne de reconnaissance mutuelle ou d'une procédure européenne décentralisée¹⁰.

Dans les deux cas, le dossier qui doit être déposé pour obtenir cette AMM est un dossier allégé. L'article R5121-28 du Code de la Santé publique prévoit ainsi que, lorsque la demande porte sur une spécialité générique d'une spécialité de référence qui est autorisée depuis au moins huit ans en France ou dans l'un des États membres de la Communauté européenne, le dossier de demande comprend « *outre les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les études de biodisponibilité démontrant la bioéquivalence à la spécialité de référence* ».

En d'autres termes, le demandeur est dispensé de produire des résultats d'essais précliniques et cliniques. Il doit en revanche être en mesure de démontrer la bioéquivalence de son générique avec le princeps par la conduite d'études de biodisponibilité, avec une marge de [-20 %, +25 %]. L'article R5121-29 du CSP prévoit les situations pour lesquelles le demandeur peut être exonéré de l'obligation de fournir des études de biodisponibilité.

À ce stade, il est important de rappeler que les demandes d'AMM pour un médicament générique ne peuvent être déposées que si le médicament de référence bénéficie

d'une AMM depuis au moins 8 ans dans l'Union européenne et est commercialisé en France, sauf accord express du propriétaire des droits du médicament de référence. En effet, les résultats des études portées aux dossiers de demande d'AMM de médicaments originaux sont protégés pendant une durée de 8 ans à compter de l'obtention de la première AMM dans l'Union européenne. Ce délai correspond à ce que l'on appelle la « protection administrative des données ».

En revanche, le dossier de demande d'AMM peut être déposé avant l'expiration du brevet du médicament princeps¹¹ dès lors que le demandeur en informe le détenteur du brevet au moment du dépôt de sa demande.

Enfin, depuis le décret n° 2001-768 du 27 août 2001⁽⁶⁾, c'est l'AMM qui qualifie un médicament générique. En d'autre terme, un médicament est considéré comme générique dès lors que son AMM le qualifie comme tel. Cette notion peut paraître anecdotique, mais elle a considérablement facilité l'accès au marché des médicaments génériques. Ce point sera plus spécifiquement abordé plus tard.

À titre d'information, les délais moyens d'obtention d'une AMM générique en procédure nationale étaient de moins de 130 jours en 2006⁽⁷⁾ (moins de 200 jours pour les princeps).

1.1.4. Les dispositifs de contrôle des médicaments génériques

La responsabilité du contrôle de la qualité des médicaments génériques revient à l'Afssaps¹².

¹⁰ Cette procédure en vigueur depuis novembre 2005 s'adresse aux médicaments non autorisés dans l'Union européenne et qui ne relèvent pas de la procédure centralisée. La majorité des médicaments utilisant cette procédure sont des médicaments génériques.

¹¹ 1^{er} alinéa de l'article L5121-10 du CSP.

¹² Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Ces contrôles peuvent prendre plusieurs formes :

■ **Inspection des bonnes pratiques cliniques des essais :** elle s'attache, dans le cas des médicaments génériques, à contrôler les conditions de réalisation des études de bioéquivalence qui constituent l'élément essentiel des demandes d'AMM de génériques. Elles peuvent être conduites à la demande du groupe de travail des médicaments génériques de la commission d'AMM par exemple lorsque le lieu de la réalisation de l'essai n'est pas connu par l'Afssaps, lorsque les résultats des essais semblent incohérents ou lorsque la marge thérapeutique du produit concerné est étroite.

■ **Inspection des fabricants et exploitants de médicaments génériques :** les inspections portent sur plusieurs éléments : relations avec les sous-traitants, application des bonnes pratiques de fabrication, conditions de libération des lots, conditions d'expédition et de distribution, traitements des données de pharmacovigilance...

■ **Contrôle des médicaments génériques en laboratoire.**

Plusieurs types de contrôles sont effectués par les laboratoires de l'Afssaps pour vérifier la qualité des médicaments génériques : les tests de dissolution qui permettent notamment de comparer les profils de dissolution des médicaments génériques à libération prolongée par rapport à leur princeps et les contrôles de matières premières par exemple (teneur en principe actif, recherche de substances apparentées).

L'Afssaps a publié le 26 juillet 2006 ⁽²⁾, les conclusions générales de sept années de contrôle en laboratoire des génériques résultant soit de contrôles systématiques soit de contrôles motivés par une situation particulière (alerte, incident, accident, signalement). **L'Agence a conclu une qualité « globalement satisfaisante des génériques circulant sur le marché national ».**

Des mesures spécifiques de surveillance des médicaments génériques peuvent également être engagées par l'Afssaps notamment lorsque les professionnels de santé et/ou les patients expriment des réserves inhérentes à une ou plusieurs substances actives. L'exemple le plus récent est celui des médicaments

anti épileptiques. En effet, l'agence a eu connaissance de cas de récurrences de crises épileptiques ou d'effets indésirables chez des patients dont le traitement avait été substitué et a décidé de conduire une évaluation spécifique de ces médicaments dès avril 2007.

Cette évaluation a été conduite autour de deux principales démarches :

■ Consultation des autres agences du médicament en Europe : 8 agences sur les 18 ayant répondu à l'Afssaps ont déclaré avoir pris des mesures spécifiques sur les médicaments antiépileptiques pouvant aller de la réduction de la marge thérapeutique tolérée à l'interdiction de la substitution en passant par l'encadrement de la substitution.

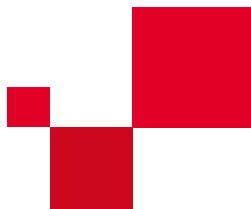
■ Enquête nationale de pharmacovigilance menée par le centre de Rennes portant sur la période du 31 octobre 2000 au 30 septembre 2007 discutée :

- ▶ par les groupes de travail « neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie » et « médicaments génériques » de la Commission d'AMM,
- ▶ par la Commission de pharmacovigilance.

L'Afssaps a conclu que les éléments disponibles ne permettaient pas de lier les cas observés à un défaut de bioéquivalence des génériques par rapport aux princeps. L'agence a donc choisi de ne pas limiter la substitution des médicaments antiépileptiques mais a recommandé aux prescripteurs d'exercer leur droit de non-substitution quand ils le jugeraient utile.

1.1.5. Répertoire des groupes génériques

Le répertoire des groupes génériques liste pour chaque médicament princeps l'ensemble des médicaments génériques ayant obtenu une AMM générique. Les groupes génériques sont classés par dénomination commune et voie d'administration. Pour chaque groupe générique une liste des génériques ayant obtenu une AMM et de leur(s) princeps est présentée avec le titulaire des droits d'exploitation et, le cas échéant, les excipients à effet notoire.



Exemple des groupes génériques du MOPRAL[®] 13 :

Dénomination commune : OMEPRAZOLE
Voie orale

Groupe générique: OMEPRAZOLE 10 mg - MOPRAL [®] 10 mg, microgranules gastrorésistants en gélule - ZOLTUM [®] 10 mg, microgranules gastrorésistants en gélule.		
	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notable
R	MOPRAL [®] 10 mg, microgranules gastrorésistants en gélule, ASTRAZENECA.	Lactose
R	ZOLTUM [®] 10 mg, microgranules gastrorésistants en gélule, ASTRAZENECA.	Lactose
G	LOZAPREM [®] 10 mg, gélule gastrorésistante, ETHYPHARM SA, Exploitant non désigné.	Saccharose
G	OMEPIREX [®] 10 mg, gélule gastrorésistante, WINTHROP MEDICAMENTS.	Saccharose
G	OMEPRAZOLE ALMUS [®] 10 mg, gélule gastrorésistante, ARROW GENERIQUES, ALMUS FRANCE (exploitant).	Saccharose
G	OMEPRAZOLE ALTER [®] 10 mg, gélule gastrorésistante, LABORATOIRES ALTER.	Saccharose
G	OMEPRAZOLE ARROW GENERIQUES [®] 10 mg, gélule gastrorésistante, ARROW GENERIQUES.	Saccharose

Groupe générique: OMEPRAZOLE 20 mg - MOPRAL [®] 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélule - ZOLTUM [®] 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélule.		
	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notable
R	MOPRAL [®] 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélule, ASTRAZENECA.	Lactose
R	ZOLTUM [®] 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélule, ASTRAZENECA.	Lactose
G	LOZAPREM [®] 20 mg, gélule gastrorésistante, SUBSTIPHARM, LABORATOIRES SUBSTIPHARM (exploitant).	Saccharose
G	OMEPIREX [®] 20 mg, gélule gastrorésistante, WINTHROP MEDICAMENTS.	Saccharose
G	OMEPRAZOLE ALMUS [®] 20 mg, gélule gastrorésistante, ARROW GENERIQUES, ALMUS FRANCE (exploitant).	Saccharose
G	OMEPRAZOLE ALTER [®] 20 mg, gélule gastrorésistante, LABORATOIRES ALTER.	Saccharose
G	OMEPRAZOLE ARROW GENERIQUES [®] 20 mg, gélule gastrorésistante, ARROW GENERIQUES.	Saccharose
G	OMEPRAZOLE BIOGARAN [®] 20 mg, gélule gastrorésistante, BIOGARAN.	Saccharose

¹³ La liste des génériques présentée ici n'est pas exhaustive.

Le répertoire des groupes génériques est régulièrement mis à jour par l'Afssaps¹⁴, conformément aux dispositions prévues par l'article L 5121-10 du Code de la Santé publique: dès qu'un médicament générique obtient son AMM, le directeur général de l'Afssaps informe le détenteur du brevet du princeps de cet octroi dans le mois qui suit. Il a ensuite 60 jours pour inscrire automatiquement le médicament générique sur le répertoire des groupes génériques. Aujourd'hui, le répertoire compte près de 600 groupes génériques ⁽⁹⁾.

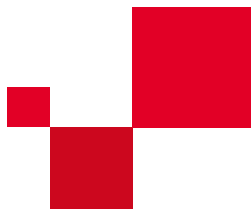
Un médicament générique peut obtenir une AMM et être inscrit sur le répertoire des groupes génériques avant l'expiration du brevet de sa spécialité de référence. Il ne pourra néanmoins être commercialisé qu'après l'expiration de ce brevet.

Le tableau suivant présente des exemples de groupes génériques créés alors que le brevet du princeps n'est pas arrivé à échéance. Les spécialités génériques inscrites ne sont donc pas à ce jour (juin 2008) commercialisées:

Groupe générique	Date d'expiration du brevet	Princeps/Générique inscrits au répertoire de juin 2007	
Loratadine 10 mg, comprimés	Juin 2008 ⁽¹⁰⁾	CLARITYNE® 10 mg cpr, B/15 ALLERWELL® 10 mg cpr, B/15 Loratadine G. GAM® 10 mg, B/15 Loratadine GNR® 10 mg cpr, B/15 Loratadine MERCK® 10 mg cpr, B/15 Loratadine RATIOPHARM® 10 mg cpr sec, B/15	P G G G G G
Loratadine 1 mg/ml, sirop		CLARITYNE® 1 mg/ml FL120ml, B/1 CLARITYNE® 1 mg/ml FL60ml, B/1 Loratadine AEROCID® 1 mg/ml FL120ml, B/1 Loratadine AEROCID® 1 mg/ml FL60ml, B/1 Loratadine MERCK® 1 mg/ml FL120ml, B/1 Loratadine TEVA® 1 mg/ml	P P G G G G
Bicalutamide 150 mg, comprimés pelliculés	Juillet 2008 ⁽¹¹⁾	CASODEX® 150 mg, B/30 Bicalutamide BIOGARAN® 150 mg, B/30 Bicalutamide BIOORGANICS® 150 mg, B/30	P G G
Bicalutamide 50 mg, comprimés enrobés		CASODEX® 50 mg cpr ENROB, B/30 Bicalutamide BIOGARAN® 50 mg, B/30 Bicalutamide BIOORGANICS® 50 mg, B/30 Bicalutamide EG® 50 mg cpr PELLIC, B/30	P G G G
Losartan Potassium 100 mg, comprimés pelliculés	Septembre 2009	COZAAR® 100 mg, B/90 COZAAR® 100 mg, B/28 Losartan ALTER® 100 mg, B/90 Losartan ALTER® 100 mg, B/28	P P G G
Losartan potassium 50 mg, comprimés enrobés sécables		COZAAR® 50 mg, B/90 COZAAR® 50 mg, B/28 Losartan ALTER® 50 mg, B/90 Losartan ALTER® 50 mg, B/28	P P G G

P = Princeps.
G = Générique.

¹⁴ Le répertoire des groupes génériques peut être téléchargé à l'adresse suivante : <http://www.agmed.sante.gouv.fr/htm/5/generiq/indgen.htm>.



1.1.6. Remboursement d'un médicament générique

L'article R163-10-1 du Code de la Sécurité sociale prévoit que le directeur de l'UNCAM¹⁵ prend une décision relative au taux de participation de l'assuré après avis de la Commission de la transparence, c'est-à-dire après communication du niveau de service médical rendu (SMR) attribué au médicament. L'article R322-1 du même code précise le niveau des taux de participation de l'assuré pour les médicaments selon leur SMR et le caractère habituel de gravité de la pathologie. Le tableau ci dessous présente les taux de remboursement¹⁶ des médicaments applicables selon ces deux critères.

L'article R 163-4 du Code de la Sécurité sociale prévoit que l'inscription et le renouvellement de l'inscription des médicaments sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux n'interviennent qu'après avis de la Commission de la transparence, à l'exception des médicaments génériques.

Les exploitants de médicaments génériques n'ont donc pas besoin de déposer un dossier de transparence auprès de la Commission de la transparence pour solliciter l'inscription de leur médicament générique sur la liste des médicaments remboursables. Un courrier du directeur général de l'Assaps au Syndicat national de l'industrie pharmaceutique daté du 23 décembre 1999⁽¹²⁾ précise néanmoins les exceptions à cette règle :

- ▶ Existence d'indications dont les libellés ne sont pas équivalents entre le générique et le princeps.
- ▶ Génériques dont le princeps n'est pas inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

- ▶ Génériques dont le conditionnement proposé diverge de celui du princeps actuellement inscrit sur les listes des médicaments.
- ▶ Génériques pour lesquels seule une demande d'agrément collectivité est déposée.

En dehors de ces exceptions, **les médicaments génériques « sont présumés remplir la condition du service médical rendu » de leur spécialité de référence**¹⁷. Le Conseil d'État a été amené à préciser cette règle en indiquant que les médicaments génériques bénéficient, par défaut, du même niveau de service médical rendu que leur princeps, ce qui justifie un taux de remboursement identique à celui de la spécialité de référence.

Une spécialité générique peut-être inscrite sur la liste des médicaments remboursables avant expiration du brevet du princeps sans que cela ne puisse être considéré comme un acte de contrefaçon. La commercialisation reste en effet subordonnée à l'expiration du brevet du princeps.

Les laboratoires titulaires d'une AMM princeps peuvent être tenus informés sur l'avancement de la procédure d'inscription au remboursement des spécialités génériques de leurs médicaments princeps. Cette disposition a d'abord été votée dans le cadre de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2007⁽¹³⁾ puis censurée par le Conseil constitutionnel au motif que cette mesure était présentée « dans la partie de la loi de financement de la Sécurité sociale de l'année comprenant les dispositions relatives aux dépenses pour l'année à venir » alors qu'elle ne constituait pas « une règle relative à la gestion des risques ayant pour objet ou pour effet de modifier les conditions générales

Service médical rendu	Pathologie grave	Pathologie sans caractère habituel de gravité
Majeur ou important	60 % à 70 %	30 % à 40 %
Modéré	30 % à 40 %	30 % à 40 %
Faible	30 % à 40 %	30 % à 40 %
Insuffisant	Non remboursable	Non remboursable

¹⁵ Union nationale des caisses d'assurance maladie.

¹⁶ Certains médicaments sont par ailleurs remboursables à 100 %. Il s'agit pour la plupart de médicaments utilisés dans le traitement du cancer (ex : GLIVEC), de l'infection par le VIH (ex : REYATAZ) ou du retard de croissance (ex : SAIZEN).

¹⁷ Article R163-3 du Code de la Sécurité sociale.

de l'équilibre financier de la Sécurité sociale »⁽¹⁴⁾. Elle a néanmoins été introduite dans l'avenant technique n° 2 à l'accord cadre signé le 29 janvier 2007 par le Leem¹⁸ et le CEPS¹⁹. Enfin, elle a été inscrite dans le Code de la Sécurité sociale (Art L162-17-4) par la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament (article 23): « L'accord-cadre visé ci-dessus peut prévoir également les modalités d'information des entreprises titulaires d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament princeps sur l'avancement de la procédure d'inscription au remboursement des spécialités génériques de ce médicament ».

L'avenant technique n° 2 à l'accord cadre fait du CEPS un médiateur entre les laboratoires de princeps et les génériqueurs. Il prévoit en effet que:

■ Les laboratoires princeps ont la possibilité de déclarer au CEPS les dates d'expiration de leurs brevets. Ces déclarations sont rendues accessibles à tout laboratoire pharmaceutique qui le demande.

■ Aucune inscription de générique sur la liste des médicaments remboursables et/ou agréés aux collectivités ne peut être publiée plus de six mois avant la date d'expiration des droits de propriété intellectuelle notifiés au Comité.

■ Le CEPS informe le détenteur du brevet de la demande de commercialisation du générique correspondant avant la date de commercialisation déclarée.

Le Leem précise⁽¹⁵⁾ que cette disposition vise à « prévenir une commercialisation prématurée de générique en faisant remonter les litiges éventuels avant cette commercialisation ».

Conformément aux dispositions prévues par le décret n° 2004-1398 du 23 décembre 2004, c'est **le directeur de l'UNCAM qui prend la décision** d'inscrire un médicament, qu'il soit ou non générique, sur la liste des médicaments remboursables et qui fixe le niveau de son taux de prise en charge. Il communique alors sa décision

au ministre de la Santé, de la jeunesse et des sports qui accepte ou refuse cette décision d'inscription. Dès lors que le ministre a accepté cette décision, elle est publiée au Journal officiel.

1.1.7. Prix d'un médicament générique

Le prix fabricant hors taxe (PFHT) des médicaments remboursables est fixé par convention entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et le laboratoire exploitant le médicament. Ce dernier dépose un dossier prix au CEPS en même temps qu'un dossier de transparence à la Commission de la transparence. Dans le cas des médicaments génériques, l'exploitant est exonéré du dépôt du dossier de transparence, mais pas de celui du dossier de prix. En 2007, sur les 455 dossiers de demande de première inscription traités par le CEPS, 317 concernaient des médicaments génériques⁽¹⁶⁾.

La principale différence entre un générique et son princeps est le prix. Entre 1996 et 2001, la règle voulait que le PFHT des génériques soit valorisé à 70 % du PFHT du princeps. Cet avantage de prix est passé à 60 % en novembre 2001²⁰. Aujourd'hui, la règle veut que le PFHT du générique soit valorisé à 50 % du PFHT du princeps⁽¹⁶⁾ (soit 40 % du PPTTC).

En pratique, **les écarts de prix entre les génériques et les princeps ne sont pas homogènes** autour de ces valeurs. Une comparaison des prix moyens des génériques et des princeps observés en décembre 2007 sur l'ensemble des groupes génériques commercialisés à cette période montre des écarts pouvant aller de - 5 % à - 51 % entre le PFHT du générique et celui du princeps et de -3 % à - 48 % entre le PPTTC du générique et celui du princeps.

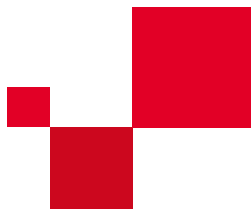
	PFHT	PPTTC
Intervalle d'écart de prix observé entre générique et princeps⁽⁹⁾	[- 51% ; - 5%]	[- 48% ; - 3%]

Source : Mutualité Française, à partir des données IMS Health, 2007

¹⁸ Les entreprises du médicament.

¹⁹ Comité économique des produits de santé.

²⁰ Courrier du président du CEPS au président du SNIP du 23 novembre 2001.



Différentiels de prix observés sur les dix premiers groupes génériques les plus prescrits en France en 2007, qui représentent près de 30 % en volume de part de marché dans le répertoire.

Groupe générique	Unités prescrites en 2007 (Gé et Princeps)		Part de marché des groupes dans le répertoire	Différentiel de prix moyen entre générique et princeps	
	Nbre total de boîtes (millions)	% génériques		PFHT	PPUB
Dextropropoxyphène 30 mg + Paracétamol 400 mg gélules, B/20	67	86 %	10 %	- 21 %	- 13 %
Zolpidem tartrate 10 mg cp pell sec, B/14	22	77 %	3 %	- 40 %	- 28 %
Dextropropoxyphène 27 mg + Paracétamol 400 mg + caféine 30 mg cp, B/20	21	71 %	3 %	- 31 %	- 20 %
Paroxétine chlorhydrate 20 mg cp pell sec, B/14	16	84 %	2 %	- 40 %	- 31 %
Zopiclone 7,5 mg cp sec, B/14	15	79 %	2 %	- 22 %	- 15 %
Metformine chlorhydrate 1000 mg cp pell, B/30	12	86 %	2 %	- 30 %	- 22 %
Oméprazole 20 mg gélules gastro-res, B/28	12	88 %	2 %	- 51 %	- 42 %
Metformine chlorhydrate 850 mg cp pell, B/30	10	90 %	1 %	- 24 %	- 17 %
Domperidone 10 mg cp pell, B/40	10	77 %	1 %	- 31 %	- 21 %
Pravastatine sodique 20 mg cp sec, B/28	10	80 %	1 %	- 41 %	- 32 %

Source : Mutualité Française, à partir des données IMS Health, 2007

Prix des médicaments du groupe générique Oméprazole 20 mg B/14.

Médicament	PFHT	Prix public TTC
ZOLTUM® GELULE 20 mg 14	15,43 €	22,03 €
MOPRAL® GELULE 20 mg 14	15,43 €	22,03 €
Oméprazole GNR® gélule 20 mg 14	7,56 €	13,17 €
Oméprazole ALTER® gélule 20 mg 14	7,56 €	13,17 €
Oméprazole RPG® gélule 20 mg 14	7,56 €	13,17 €
Oméprazole ARROW® gélule 20 mg 14	7,56 €	13,17 €
Oméprazole BIOGARAN® gélule 20 mg 14	7,56 €	13,17 €
Oméprazole SANDOZ® gélule 20 mg 14	7,56 €	13,17 €
Oméprazole TEVA® gélule 20 mg 14	7,56 €	13,17 €
Oméprazole MERCK® gélule 20 mg 14	7,56 €	13,17 €
Oméprazole QUALIMED® gélule 20 mg 14	7,56 €	13,17 €
Oméprazole ALMUS® gélule 20 mg 14	7,56 €	13,17 €
...		

Il est cohérent d'observer des écarts de prix entre génériques et princeps plus faibles sur les groupes les plus anciens (Ex : Dextropropoxyphène/Paracétamol, Zopiclone) puisque l'écart de prix qui était requis par le CEPS était moins élevé.

Le différentiel de prix public (sans pondération par les quantités prescrites) entre les princeps et les génériques du groupe Oméprazole 20 mg B/14 est de 40 %.

En 2007, l'utilisation des génériques à la place de leurs princeps a ainsi permis à la collectivité d'éviter un peu plus d'1,2 milliard d'euros de dépenses ⁽¹⁷⁾.

La commercialisation des médicaments génériques peut avoir un impact sur le prix des médicaments de la même classe thérapeutique mais encore sous brevet. En effet, la lettre d'orientation du ministre envoyée au président du CEPS le 3 octobre 2006 prévoit « une cohérence des prix au sein de chaque classe en tenant compte de la présence de générique ». Elle prévoit également des baisses de prix pour les médicaments encore sous brevet mais appartenant à une classe thérapeutique dans laquelle il existe une offre générique significative ⁽¹⁸⁾.

Dernière minute :

Le Comité de suivi des génériques, placé sous l'autorité du CEPS a décidé le 11 septembre 2008 que :

■ Les génériques seront désormais valorisés à 45 % du PFHT du princeps (contre 50 % jusqu'à maintenant).

■ Les groupes génériques non soumis à tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) après 18 mois de commercialisation (contre 2 ans jusqu'à maintenant) subiront une baisse des prix de 12,5 % pour les princeps (contre 10 % jusqu'à maintenant) et 7 % pour les génériques (contre 4 %).

Ces décisions visent à accroître l'avantage économique que la collectivité retire de la délivrance de médicaments génériques.

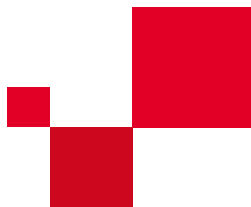
1.1.8. Dénomination d'un médicament générique

Le Code de la Sécurité sociale prévoit dans son article L162-17-1 que les médicaments génériques ne peuvent être inscrits sur la liste des médicaments remboursables que sous deux types de dénomination :

■ dénomination commune assortie d'une marque ou du nom du fabricant (ex : Thiocolchicoside Merck®).

■ dénomination fantaisie assortie du suffixe « Gé » permettant l'identification du médicament comme générique ⁽¹⁹⁾ (ex : MIOREL®²¹ Gé).

²¹ Générique de COLTRAMYL® (thiocolchicoside).



1.1.9. Droit de substitution

Le droit de substitution²² a été accordé aux pharmaciens par la loi du 23 décembre 1998 de financement de la Sécurité sociale pour 1999 (article 29). Depuis le 12 juin 1999⁽²⁰⁾, il permet aux pharmaciens de délivrer un autre médicament que celui qui a été prescrit par le médecin, dans le cadre exclusif du répertoire des groupes génériques de l'Afssaps (entre un princeps et un générique ou entre deux génériques). Les pharmaciens ne sont autorisés à exercer ce droit que sous certaines conditions :

- ▶ Que la spécialité délivrée par substitution appartienne au même groupe générique que la spécialité prescrite.
- ▶ Que le médecin n'ait pas expressément apposé sur l'ordonnance la mention « non substituable ».
- ▶ Que cette substitution n'entraîne pas de dépense supplémentaire pour l'assurance maladie.

1.1.10. Tarif forfaitaire de responsabilité

La loi de financement de la Sécurité sociale pour 2003⁽²¹⁾ a posé le principe du tarif forfaitaire de responsabilité. Il permet au CEPS de fixer un tarif unique qui sert de base de remboursement à l'ensemble des médicaments

appartenant à un même groupe générique (princeps et génériques). Cette disposition permet d'associer un remboursement unique à des médicaments qui sont strictement identiques, quels que soient leurs prix.

À titre d'exemple (voir tableau ci-dessous), le groupe générique Ranitidine 150 mg, B/30 comprimés pelliculés, est soumis à TFR depuis janvier 2003. Le montant de ce TFR est fixé à 12,50 €.

Quel que soit le prix public du médicament, l'assurance maladie obligatoire rembourse le même montant.

Cette mesure a été présentée comme une mesure de responsabilisation des patients qui, s'ils choisissaient d'utiliser un médicament princeps alors que des génériques moins chers étaient disponibles, devaient en assumer les conséquences financières.

Au moment de sa création, le principe du TFR a été appliqué aux groupes génériques pour lesquels la pénétration du générique était comprise entre 10 % et 45 %. Devaient être systématiquement exclus de cette mesure les médicaments à SMR insuffisant et les médicaments trop récemment inscrits et pour lesquels les répartitions de part de marché n'avaient pas encore eu le temps de se stabiliser. Les premiers TFR ont été appliqués en septembre 2003 et ont concerné 29 molécules, soit 71 groupes génériques.

Liste non exhaustive de produits appartenant au groupe générique Ranitidine 150 mg B/30 comprimés pelliculés et conditions de remboursement qui leur sont associées (65 %) :

Nom du médicament	Statut Princeps/ Générique	TFR	PPTTC	Montant remboursé par le régime obligatoire	Ticket modérateur	Reste à charge
AZANTAC®	P	12,50 €	14,61 €	8,13 €	4,37 €	2,11 €
RANIPLEX®	P	12,50 €	12,50 €	8,13 €	4,37 €	0,00 €
Ranitidine Merck®	G	12,50 €	12,50 €	8,13 €	4,37 €	0,00 €
Ranitidine G Gam®	G	12,50 €	12,50 €	8,13 €	4,37 €	0,00 €
Ranitidine Ratiopharm®	G	12,50 €	12,50 €	8,13 €	4,37 €	0,00 €
Ranitidine Biogaran®	G	12,50 €	12,50 €	8,13 €	4,37 €	0,00 €
...						

²² Défini dans l'article L5125-23 du Code de la santé publique.

Une deuxième vague de TFR a été appliquée en juin 2005 sur 18 groupes génériques dont le taux de pénétration des génériques était compris entre 45 et 60 %.

En 2005, lors d'un séminaire sur l'actualité économique du médicament²³, le président du CEPS présentait le dispositif du TFR comme « une variable d'ajustement ». Il indiquait que la mise en place du TFR « permettait à l'assurance maladie de faire des économies immédiates et de répartir la charge de l'économie entre tous les acteurs » (industrie, distributeurs et pharmaciens).

Depuis, plusieurs vagues de TFR ont été appliquées au fil de l'eau. La plus récente est consécutive aux recommandations du Comité d'alerte en 2007. Elle ne devrait, d'après le président du CEPS²⁴, permettre de réaliser que 58 M€ d'économie en année pleine.

Un système comparable a été mis en place en Allemagne en 1989. Il s'agit du dispositif des « prix de référence » qui fixe un plafond de remboursement unique pour les équivalents thérapeutiques²⁵ (notion plus large que celle des groupes génériques retenue en France). Les génériques sont plus développés en Allemagne qu'en

France. Ce succès ne s'explique pas uniquement par la mise en place des prix de référence, mais également par l'instauration des enveloppes limitatives de prescription pour les médecins, et par la liberté des prix qui favorise la concurrence entre les acteurs.

Le TFR, en limitant la responsabilité de l'assurance maladie, incite en effet les laboratoires à rechercher l'alignement des prix des princeps sur le TFR. En système de liberté de prix, l'alignement est opéré par le marché ; en système de prix administré, l'autorité de fixation des prix (le CEPS en France) est saisie de cette demande.

1.1.11. Règles spécifiques des marges

Le prix public TTC (PPTTC) d'un médicament est constitué de son prix fabricant hors taxe (PFHT) négocié entre le CEPS et le laboratoire exploitant auquel il convient d'ajouter une marge pour le grossiste répartiteur, une marge pour le pharmacien et une TVA de 2,1 % dans le cas des médicaments remboursables²⁶ : **PPTTC d'un médicament remboursable = PFHT + marge grossiste + marge pharmacien + TVA.**

Les taux de marges applicables au PFHT sont dégressifs selon la tranche du PFHT.

Pour la partie du PFHT comprise entre	Marge grossiste	Marge pharmacien ²⁷
0 et 22,90 €	9,93 %	26,10 % + 0,53 €
22,91 € et 150 €	6 %	10 % + 0,53 €
150 € et 400 €	2 %	6 % + 0,53 €
Au delà de 400 €	0 %	6 % + 0,53 €

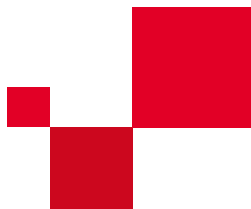
²³ Séminaire IFIS du 28 septembre 2005 : « Plan médicament, maîtrise médicalisée et régulation 2005-2006 ».

²⁴ Séminaire IFIS du 22 janvier 2008 : « Actualité économique du médicament ».

²⁵ Pour plus de détails, voir partie 1.2.1.

²⁶ Le taux de TVA applicable aux médicaments non remboursables est de 5,5 %.

²⁷ Dans le cas particulier des médicaments génériques hors TFR, la marge pharmacien est calculée à partir du PFHT du médicament princeps.



La marge du grossiste est calculée en pourcentage dégressif du prix fabricant hors taxe du médicament. Par exemple :

- ▶ Sur un médicament dont le PFHT est de 10 €, le grossiste percevra une marge de $10 \text{ €} \times 9,93 \%^{28} = 0,993 \text{ €}$.
- ▶ Sur un médicament dont le PFHT est de 100 €, le grossiste percevra une marge de $22,90 \times 9,93 \% + (100 - 22,90) \times 6 \% = 6,90 \text{ €}$.

La rémunération du grossiste est la même que le médicament délivré soit un générique, un princeps ou un médicament encore sous brevet.

La marge du pharmacien se compose d'une partie calculée en pourcentage dégressif du PFHT du médicament et d'un forfait fixe de 0,53 € par boîte délivrée. Par exemple :

- ▶ Sur un médicament dont le PFHT est de 10 €, le pharmacien percevra une marge de $10 \text{ €} \times 26,10 \% + 0,53 \text{ €} = 3,14 \text{ €}$.

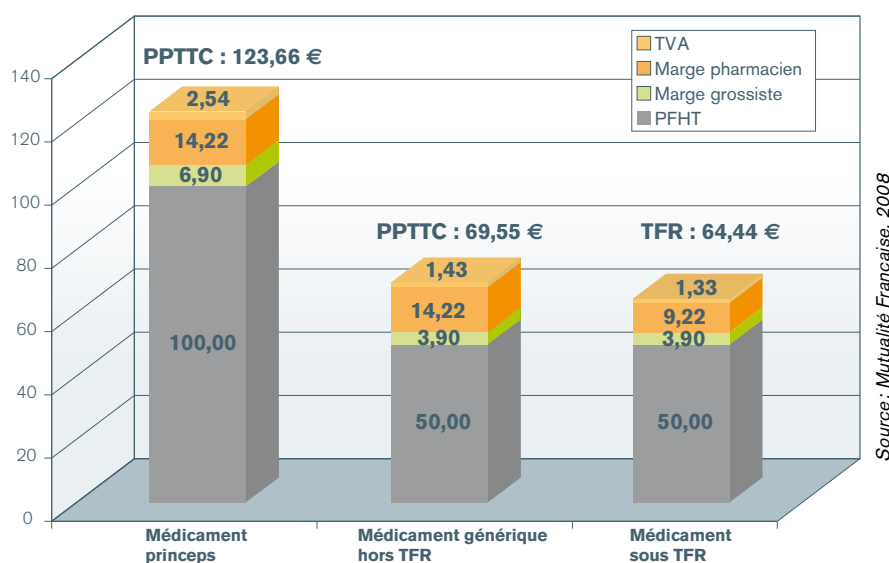
- ▶ Sur un médicament dont le PFHT est de 100 €, le pharmacien percevra une marge de $22,90 \times 26,10 \% + (100 - 22,90) \times 10 \% + 0,53 \text{ €} = 14,22 \text{ €}$.

Le pharmacien bénéficie d'une marge préférentielle sur les médicaments génériques non soumis au TFR. En effet, pour ces médicaments, la marge dont il bénéficie est calculée en pourcentage du prix fabricant hors taxe du princeps correspondant. En d'autre terme, il bénéficie de la même rémunération légale qu'il délivre un générique ou un princeps. Cette marge préférentielle n'est pas applicable pour les médicaments génériques soumis au TFR.

Le graphique suivant présente un exemple de décomposition du prix d'un médicament remboursable princeps dont le PFHT est de 100 € (c'est-à-dire compris entre 22,91 € et 150 €) et de son générique selon qu'il est ou non soumis au TFR.

Dans l'exemple ci-dessous, une décote de 50 % a été appliquée au PFHT du médicament générique par rapport à son princeps ⁽¹⁶⁾.

Décomposition du prix public TTC d'un médicament dont le PFHT est de 100 €



²⁸ L'arrêté du 3 mars 2006 publié au JO du 6 mars 2006 a modifié le barème des marges applicables aux grossistes en diminuant la marge applicable aux médicaments pour la partie du PFHT comprise entre 0 € et 22,90 € de 10,30 % à 9,93 % et en créant une quatrième marge à 0 % pour la partie du PFHT supérieure à 400 €.

La rémunération des officines ne se limite pas à la marge légale perçue sur chaque médicament délivré. La réglementation relative aux autres composantes de cette rémunération a récemment été modifiée.

La rémunération des officines jusqu'à décembre 2007

La rémunération « des pharmaciens » se composait de trois éléments :

- ▶ **Marge légale:** La marge légale perçue par le pharmacien est calculée en pourcentage dégressif du prix fabriquant hors taxe du médicament. Dans le cas particulier des médicaments génériques (hors TFR²⁹), le pharmacien bénéficie d'une marge légale préférentielle³⁰ calculée sur le PFHT du princeps. Les pharmaciens bénéficient ainsi de la même marge que s'ils avaient délivré un princeps (alors que le médicament générique étant moins cher, ils devraient bénéficier d'une marge proportionnellement moins élevée). À cette marge s'ajoute un forfait de 0,53 € par boîte délivrée.
- ▶ **Remises et ristournes:** Les pharmaciens peuvent bénéficier d'une remise d'au maximum 10,74 % du prix fabriquant hors taxe du générique, accordée par le grossiste ou par le fabriquant en cas de vente directe. Cette remise ne peut dépasser 2,5 % dans le cas des médicaments non génériques.
- ▶ **Marges arrière:** Il s'agissait de rabais accordés aux pharmaciens par les distributeurs (laboratoires génériques qui vendent le plus souvent en direct) sur la base d'un contrat de coopération commerciale³¹ dont les modalités précises étaient difficiles à vérifier, notamment la réalité des services facturés au fournisseur. Le Haut Conseil pour l'avenir de

l'assurance maladie a évalué le montant des marges arrière perçu par les pharmaciens⁽²²⁾ à 300 M€ en 2004 et 450 M€ en 2005.

Les marges arrière ont été progressivement réglementées par deux lois successives :

■ L'article 47 de la loi en faveur des petites et moyennes entreprises dite **loi Dutreil II** publiée au JORF du 3 août 2005 prévoyait un **plafonnement dégressif** des marges arrière de 20 % (du prix unitaire figurant sur la facture) en 2006 à 15 % en 2007 pour tous les secteurs du commerce (dont la pharmacie).

■ La **loi Chatel**⁽²³⁾ du 3 janvier 2008 oblige les distributeurs à réintégrer la totalité des marges arrière consenties par les fournisseurs dans les prix. Elle appelle donc à la **suppression** des marges arrière.

Dans le cas particulier des médicaments, il était difficile de faire bénéficier les patients de ces rabais, les prix étant administrés et les médicaments remboursés. Les acteurs concernés (ministère de la Santé, ministère du Budget, CEPS, DGCCRF, LEEM, CSRP³², GEMME³³ et syndicats de pharmaciens) sont arrivés à un accord début décembre 2007 pour réintégrer une partie des marges arrière dans les marges avant perçues par les pharmaciens en augmentant le taux de remise et ristourne accordé sur les médicaments génériques (de 10,74 % à 17 %) et en permettant légalement aux pharmaciens de capter la marge grossiste dans le cas de la vente directe (sur tous les médicaments remboursables). À compter du 5 janvier 2008, la « rémunération » des pharmaciens a donc été modifiée, notamment sur les médicaments génériques.

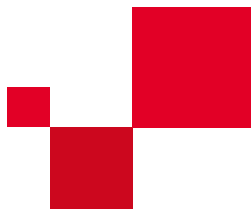
²⁹ La marge légale des pharmaciens sur les médicaments génériques soumis au Tarif forfaitaire de responsabilité est proportionnelle au PFHT du générique. Les pharmaciens ne bénéficient pas, pour ces génériques, de marge préférentielle calculée sur la base du PFHT du princeps.

³⁰ Cette marge préférentielle a été accordée aux pharmaciens le 28 avril 1999 à l'occasion de la signature d'un protocole additionnel au protocole du 24 septembre 1999 relatif à la rémunération de la pharmacie, intervenu entre le ministère de l'Emploi et de la solidarité et les représentants des pharmaciens d'officine.

³¹ Art. L. 441-7. du Code du commerce : « Le contrat de coopération commerciale est une convention par laquelle un distributeur ou un prestataire de services s'oblige envers un fournisseur à lui rendre, à l'occasion de la revente de ses produits ou services aux consommateurs, des services propres à favoriser leur commercialisation qui ne relèvent pas des obligations d'achat et de vente. [...] »

³² Chambre syndicale de la répartition pharmaceutique.

³³ Association française des généralistes (GENérique, MÊme MEDicament).



La rémunération des officines depuis janvier 2008

Les marges arrière sur les médicaments remboursables n'ont plus d'existence légale depuis le 5 janvier 2008. Les composantes de la « rémunération des pharmaciens » ont été modifiées :

Dans le cas particulier des médicaments génériques hors TFR, le mode de calcul de la marge de l'officine est le suivant :

- ▶ **La marge légale est préférentielle** dans la mesure où elle est calculée en pourcentage du PFHT du princeps (et non du générique) + 0,53 €. **Les officines disposent toujours d'un avantage financier à délivrer des génériques non soumis au TFR.**
- ▶ Les officines peuvent bénéficier de **remises et ristournes** plafonnées à 17 % du PFHT par année et par ligne de produit. **Le plafond de remises et ristournes est plus élevé et harmonisé pour tous les médicaments génériques (hors TFR et sous TFR) et les princeps sous TFR.**
- ▶ Les pharmaciens ont la possibilité légale de capter **la marge grossiste** lorsque le médicament est vendu en direct (70 % des ventes en valeur de médicaments génériques)⁽²⁴⁾.

Le mode de calcul des marges des pharmaciens sur **les médicaments génériques soumis à TFR** est identique concernant les remises et ristournes et la captation de la marge grossiste. En revanche, la marge légale du pharmacien sur ces médicaments n'est pas préférentielle. Elle est calculée en pourcentage du PFHT du générique.

Cette modification de la composition de la marge de l'officine doit s'accompagner en 2008, afin de répondre aux préconisations prévues par la loi Chatel, d'une baisse des Prix fabricant hors taxe (PFHT) de certains médicaments génériques proportionnelle au

taux réel de marges arrière perdu par le pharmacien (soit 8,74 % = 10,74 % + 15 % - 17 %). L'idée étant de « récupérer » la partie du prix fabricant hors taxe qui était captée par le pharmacien au titre des marges arrière et qui ne le sera plus malgré l'augmentation du taux de remises et ristournes (soit 8,74 %).

À ce jour, plus d'une dizaine d'avis de baisse de prix de médicaments génériques et princeps ont été publiés au JORF (un avis relatif aux prix des spécialités pharmaceutiques les 1^{er}, 3 et 4 avril, deux avis le 9 avril 2008) avec une date d'application au 6 mai 2008. Une quarantaine de molécules sont concernées par ces avis, pour un peu plus de 70 groupes génériques.

Le tableau de la page suivante présente une comparaison des différentes composantes de la rémunération du pharmacien selon la nature du médicament, avant et après le 1^{er} janvier 2008.

1.2. État des lieux du marché

1.2.1. Comparaisons internationales

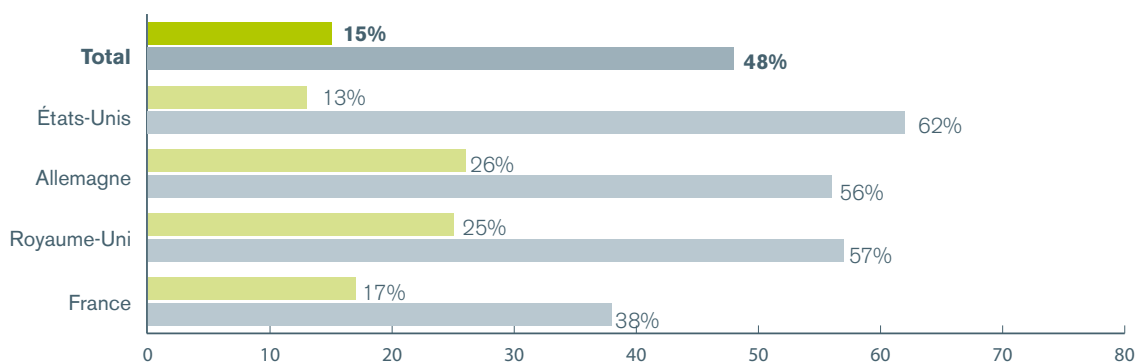
Marché des médicaments génériques

La notion de générique ne recouvre pas forcément les mêmes réalités d'un pays à l'autre. En effet, en France, un médicament générique est une copie d'un médicament princeps inscrit au répertoire des groupes génériques. En Allemagne, les médicaments génériques correspondent à l'ensemble des médicaments dont le brevet a expiré, ce qui inclut les copies des princeps comme les princeps eux-mêmes. Le graphique suivant⁽²⁵⁾ (page 23) présente une comparaison des parts de marché des médicaments génériques en valeur et en volume dans 4 pays (États-Unis, Allemagne, Royaume-Uni et France) en 2005. Ces données sont issues d'une nouvelle segmentation du marché, réalisée par IMS Health, qui assure la comparabilité des résultats.

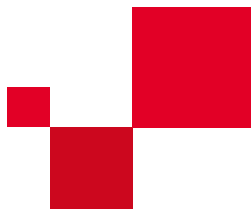
Tableau comparatif des composants de la marge de l'officine, selon la nature du médicament délivré : avant et après la modification du mode de calcul des marges

Rémunération du pharmacien		Jusqu'à décembre 2007	Depuis janvier 2008 ⁽²³⁾
Médicament encore sous brevet		Marge légale (% du PFHT) + 0,53 € Remises et ristournes ne pouvant excéder 2,5 %	Marge légale (% du PFHT) + 0,53 € Remises et ristournes ne pouvant excéder 2,5 % Captation légale de la marge grossiste en cas de vente directe
Médicament princeps	Sous TFR	Marge légale (% du PFHT) + 0,53 € Remises et ristournes ne pouvant excéder 2,5 %	Marge légale (% du PFHT) + 0,53 € Remises et ristournes ne pouvant excéder 17 % Captation légale de la marge grossiste en cas de vente directe
	Hors TFR	Marge légale (% du PFHT) + 0,53 € Remises et ristournes ne pouvant excéder 2,5 %	Marge légale (% du PFHT) + 0,53 € Remises et ristournes ne pouvant excéder 2,5 % Captation légale de la marge grossiste en cas de vente directe
Médicament générique	Sous TFR	Marge légale (% du PFHT) + 0,53 € Remises et ristournes ne pouvant excéder 10,74 % Marges arrière Captation de fait de la marge grossiste en cas de vente directe	Marge légale (% du PFHT) + 0,53 € Remises et ristournes ne pouvant excéder 17 % Captation légale de la marge grossiste en cas de vente directe
	Hors TFR	Marge préférentielle (% du PFHT du princeps) + 0,53 € Remises et ristournes ne pouvant excéder 10,74 % Marges arrière Captation de fait de la marge grossiste en cas de vente directe	Marge préférentielle (% du PFHT du princeps) + 0,53 € Remises et ristournes ne pouvant excéder 17 % Captation légale de la marge grossiste en cas de vente directe

Part de marché en valeur et en volume des génériques au sein des principaux marchés pharmaceutiques selon IMS Health (à définition de génériques comparables d'un pays à l'autre)



Source: IMS Health – MIDAS New market segmentation, année 2005 ⁽²⁵⁾



Les États-Unis constituent le premier marché mondial des génériques en volume. Près de deux boîtes dispensées sur trois sont des médicaments génériques. Il s'agit d'un marché très concurrentiel qui a pu se développer rapidement dès 1984 avec l'adoption du « Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984 »⁽²²⁾ (ou « Hatch-Waxman Act ») qui définit les règles de concurrence entre médicaments génériques et princeps⁽²⁶⁾.

Cette loi permet aux laboratoires génériqueurs de déposer une demande d'autorisation auprès de la FDA sur la base d'un dossier allégé ne comportant que des études de bioéquivalence. Cette procédure spécifique d'enregistrement est appelée « AndA » (Abbreviated New Drug Application). Cette loi autorise également les laboratoires génériqueurs à déposer leur demande d'enregistrement avant la date effective d'expiration du brevet du princeps. Enfin, elle précise les procédures de gestion des conflits entre génériqueurs et laboratoires princeps.

Les États-Unis disposent donc d'une offre de médicaments génériques importante. Les pharmaciens sont autorisés à substituer depuis 1978 et disposent d'une incitation financière à la délivrance de génériques. En 2005, le taux de substitution générique aux États-Unis était de près de 60 %. Par ailleurs, les médecins américains sont incités par les assureurs privés à prescrire en Dénomination commune internationale. Enfin, les médicaments génériques sont en moyenne 3 fois moins chers que leurs princeps.

Le marché allemand⁽²⁸⁾ des génériques est, en valeur absolue, le deuxième marché après les États-Unis. Plusieurs facteurs expliquent le développement des génériques en Allemagne :

■ L'instauration en 1989 d'un système de prix de référence (« Festbetrag »). On distingue trois niveaux de tarif de référence : le premier s'applique aux médicaments contenant la même molécule dès lors qu'elle n'est plus protégée par un brevet, le niveau 2 s'applique aux équivalents thérapeutiques dont les molécules

sont chimiquement proches, le niveau 3 s'applique aux médicaments dont l'action thérapeutique est jugée comparable, même si les molécules sont différentes. Les médecins ont l'obligation de prévenir leurs patients lorsqu'ils prescrivent un médicament dont le prix est supérieur au tarif de référence.

■ Les médecins ont été financièrement incités à prescrire le médicament le moins cher durant les années 90 par la mise en place de budgets limités de prescription au niveau régional et au niveau individuel.

■ Depuis 2002, les pharmaciens disposent du droit de substitution. Ils doivent dispenser l'équivalent thérapeutique le moins cher à moins que le médecin ne l'interdise.

■ Le ticket modérateur des patients est compris entre 5 et 10 % (minimum 5 € et maximum 10 €) du prix du médicament. Les patients ont donc financièrement intérêt à acquérir le médicament le moins cher.

■ Les médicaments génériques sont environ 30 % moins chers que leurs princeps.

Ces facteurs de croissance du marché des médicaments génériques ont été mis en place dans un contexte concurrentiel fort caractérisé notamment par la liberté des prix des médicaments et la puissance des industriels du générique.

Le marché des médicaments génériques est également très développé au Royaume-Uni. Cette situation peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

■ Depuis 1997, les médecins sont incités à prescrire les médicaments les moins chers dans la mesure où ils disposent d'une enveloppe budgétaire incluant les prescriptions pharmaceutiques.

■ Le taux de prescription en DCI est le plus élevé d'Europe. Il a atteint 80,6 % des prescriptions en 2006³⁴. Les médecins anglais sont formés à l'utilisation de la DCI dès leurs études universitaires.

³⁴ Étude réalisée par IMS pour la Mutualité Française.

■ Les prix de vente des médicaments sont libres, ce qui stimule la concurrence sur les prix.

■ Des tarifs de remboursement sont applicables aux médicaments génériques. Ils sont listés dans le « Drug Tariff » et estimés à partir des prix observés sur le marché.

■ Les pharmaciens ne bénéficient pas du droit de substitution lorsqu'un médicament est prescrit en nom de marque. Lorsqu'un médicament est prescrit en DCI, ce qui est le cas huit fois sur dix, il est incité financièrement à délivrer le médicament le moins cher : il perçoit en effet l'écart entre le tarif de remboursement et le prix réel d'achat qu'il aura négocié avec son fournisseur⁽²⁹⁾.

■ Depuis 2005, les médicaments de marque sont remboursés au même niveau que leurs génériques.

■ Enfin, les prix des médicaments génériques anglais sont en moyenne 75 % moins élevés que ceux de leurs princeps.

Le marché des médicaments génériques est plus développé aux États-Unis, en Allemagne, et au Royaume-Uni qu'en France. S'il est intéressant d'analyser les clés du succès des médicaments génériques dans ces pays, il apparaît clairement qu'elles ne sont pas pour autant transposables d'un pays à l'autre. Elles s'inscrivent en effet dans un contexte d'organisation du système de soins spécifique à chaque pays.

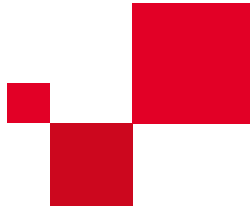
Le tableau ci-dessous présente une comparaison des principaux leviers de croissance des médicaments génériques aux États-Unis, en Allemagne, au Royaume-Uni et en France.

Comparaison des principaux leviers de croissance des médicaments génériques aux États-Unis, en Allemagne, au Royaume-Uni et en France.

	États-Unis	Allemagne	Royaume-Uni	France
Système de fixation des prix	Marché	Marché	Marché	Administré
Système de régulation des prix des médicaments	Non	Non	Non	Oui
Tarif forfaitaire de prise en charge	Non	Oui au sein de classes thérapeutiques	Oui au sein des médicaments génériques	Oui au sein de groupes génériques
Droit de substitution	Oui	Oui	Non	Oui
Mécanismes d'incitation du pharmacien	Financière	Pas d'incitation financière mais une obligation de délivrer un médicament parmi les trois moins chers.	Financière	Financière
Mécanismes d'incitation du médecin	Incitation à la prescription en DCI	Budgets limités dans les années quatre-vingt-dix	Incitation financière avec un budget de prescription limité Incitation à la prescription en DCI	Incitation à la prescription en DCI mais pas d'obligation. Incitation à la prescription de génériques par les DAM ³⁵ dans le cadre de la maîtrise médicalisée
Mécanismes d'incitation du patient	Reste à charge proportionnel au prix du médicament	Reste à charge proportionnel au prix du médicament. Pas de campagnes d'informations sur les génériques.	Pas d'incitation financière. Campagnes d'information sur les génériques	Mécanismes « Tiers payant contre générique » dans certains départements. Campagnes d'information sur les génériques.

Sources : *Sustaining generic medicines, Markets in Europe*, Prof. Dr. Steven Simoens, Sandra De Coster, avril 2006.

³⁵ Délégués de l'assurance maladie.

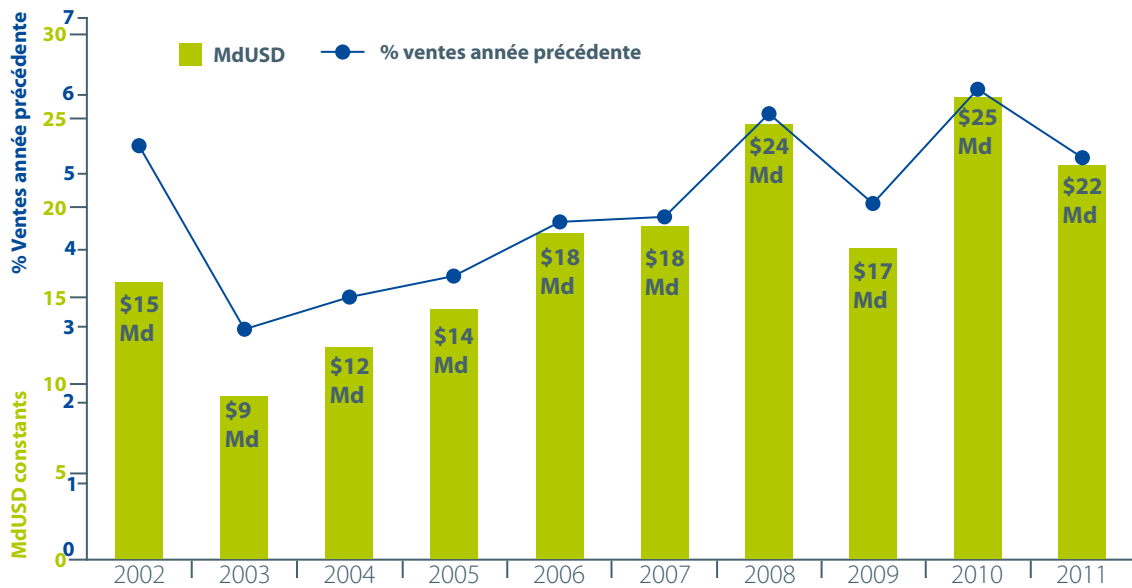


On peut s'interroger à la lecture des exemples allemand et britannique sur la pertinence de maintenir un système de prix administrés dès lors que le système public d'assurance sociale définit un tarif de responsabilité³⁶.

Une étude Eurostaf⁽²⁷⁾ estime que le marché mondial des génériques devrait croître en valeur en moyenne de 15 à 20 % par an à l'horizon 2010.

Les prévisions de croissance du marché des médicaments génériques varient, chaque année, en fonction du nombre de brevets destinés à tomber dans le domaine public et du chiffre d'affaires des princeps. Le graphique suivant montre que le chiffre d'affaires des médicaments généricables croît en 2008 puis diminue en 2009 pour connaître de nouveau une phase de croissance en 2010.

Marché potentiel des pertes de brevet annuelles 2002-2011



Source: Une vision internationale du marché pharmaceutique, Présentation IMS, 18 septembre 2007.

³⁶ Et ce d'autant que se généralisent des mécanismes de « remise produit » qui viennent modifier la valeur réelle du produit pour l'assurance maladie, tandis que le patient paye le produit au « prix public », de plus en plus artificiel.

Prix des médicaments génériques

Il est très difficile de comparer les prix des médicaments génériques d'un pays à l'autre. Le champ couvert par les génériques n'est pas le même et les dosages et conditionnements peuvent également varier. Par ailleurs, les systèmes de régulation économique du médicament peuvent fausser les comparaisons.

IMS Health⁽³⁰⁾ a comparé les prix des 35 molécules génériques les plus vendues en Europe en 2006. Les prix moyens des génériques dans chaque pays ont été calculés à dosage et formes pharmaceutiques équivalents. Les prix ont été comparés hors TVA.

Le graphique suivant montre qu'en France, les prix des 35 molécules génériques étudiées sont parmi les plus élevés d'Europe.

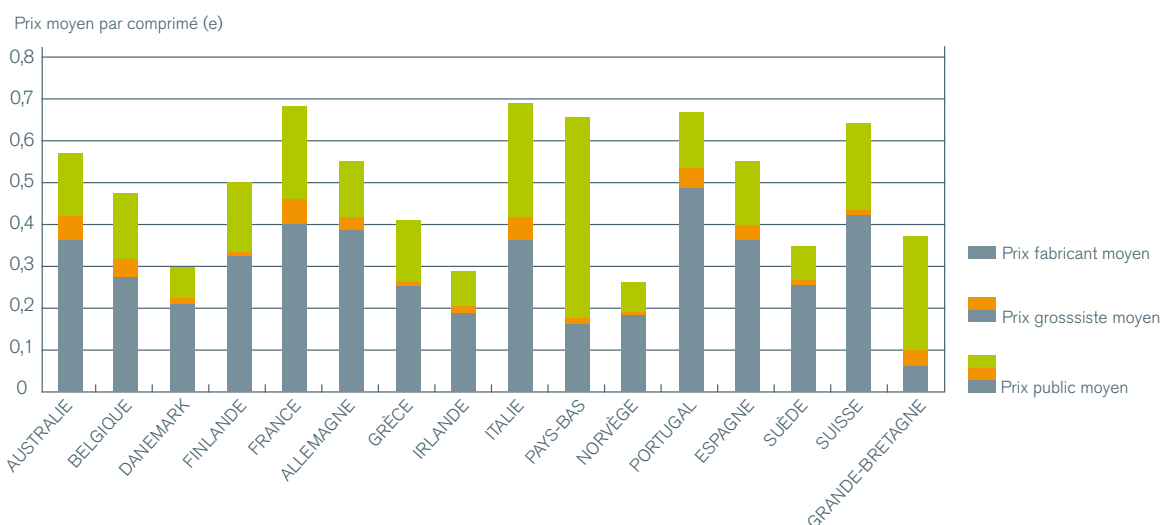
Cette étude a fait l'objet de nombreuses critiques, notamment dans la mesure où :

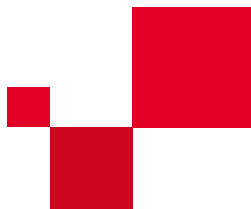
■ elle n'intègre dans son champs d'analyse que 35 molécules qui représentent, d'après le syndicat des génériqueurs français (GEMME) moins de 25 % de la part de marché dans le répertoire des génériques français.

■ elle a été conduite au second semestre 2007, c'est-à-dire avant les baisses de prix intervenues en France sur les médicaments du répertoire des génériques, au premier semestre 2008.

Cette étude et les controverses qu'elle a soulevées montre bien qu'il faut interpréter les comparaisons internationales de prix de médicaments avec précaution. Pour autant, une analyse du Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie⁽²²⁾ montre également que les prix des génériques en France « ne sont pas les moins élevés des cinq grands marchés européens (Allemagne, France, Royaume-Uni, Espagne, Italie) ».

Comparaison européenne des prix moyens par comprimé de 35 molécules génériques

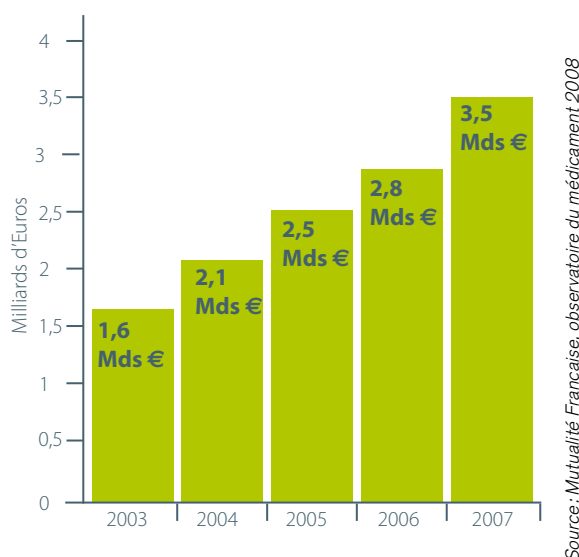




1.2.2. Le marché français des génériques

Les ventes de médicaments génériques³⁷ se sont élevées à près de 3,5 milliards d'€ en 2007, en progression de 22 % par rapport à 2006.

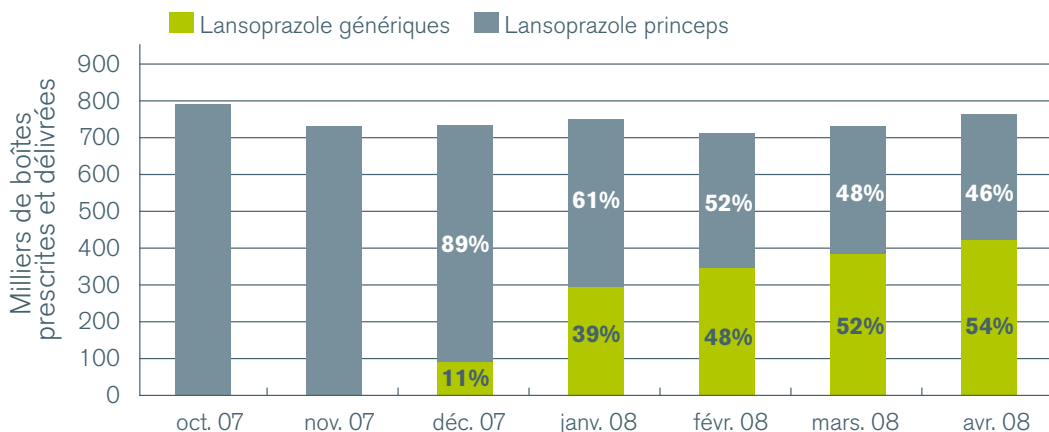
Évolution des ventes de génériques (milliards d'euros)



La croissance du marché des génériques s'explique par l'expiration de brevets à fort potentiel de chiffre d'affaires, mais également par une pénétration rapide des génériques dans le répertoire des groupes génériques. À titre d'exemple, le graphique suivant présente le cas du lansoprazole, molécule génériquee

en décembre 2007, qui génèrait en 2006 un chiffre d'affaires de près de 300 millions d'euros. Après trois mois de commercialisation, le taux de pénétration des génériques du lansoprazole avait dépassé 50 %, c'est à dire que plus d'une boîte délivrée sur deux était un générique.

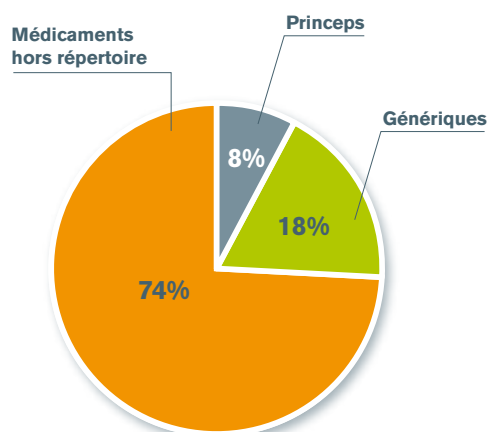
Évolution du taux de pénétration des génériques du lansoprazole



³⁷ Chiffre d'affaires total généré par les médicaments génériques.

Malgré cette forte progression, les médicaments génériques ne représentent en 2007 que 11 % du chiffre d'affaires des médicaments vendus en France en pharmacie d'officine et 18 % du nombre de boîtes délivrées.

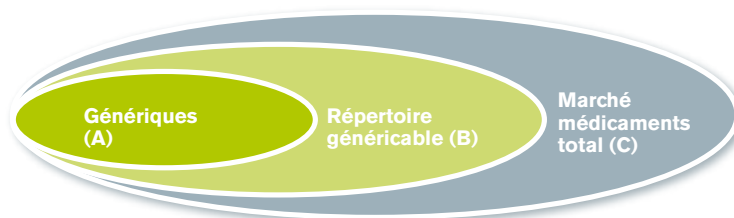
Répartition des ventes de médicaments (en unités) en 2007 en fonction de leur statut générique, princeps ou hors répertoire



Source : Mutualité Française, observatoire du médicament 2008

Comme le rappelle le Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie, dans son avis sur le médicament du 29 juin 2006, « la progression des génériques demeure insuffisante ». Une comparaison internationale du marché des génériques sur la période 2004/2005 montre en effet que la France se situe en dernière position par rapport à l'Allemagne, le Royaume-Uni et les États-Unis.

Comparaison internationale du marché des génériques sur la période 2004/2005



	A/C Génériques/marché	B/C Répertoire/marché	A/B Génériques/répertoire
France	8,6 % en valeur 14,6 % en volume	17,4 % en valeur 25,0 % en volume	48,8 % en valeur 58,0 % en volume
Allemagne	34 % en valeur 56 % en volume	48,8 % en valeur 74,9 % en volume	70,2 % en valeur 74,7 % en volume
Royaume-Uni	20 % en valeur 53 % en volume		
États-Unis	12 % en valeur 53 % en volume		Pénétration de 50 à 90 % selon les molécules dès les 1 ^{ers} mois (en vol.)

Sources :

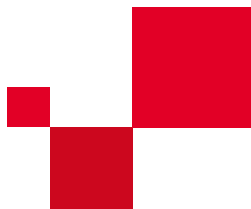
France médicaments remboursables en PPTC, 2005, CNAMTS; en PFHT, nov. 2004 – nov. 2005. LEEM d'après GERS: B/C: 16,6 % en valeur et 24,6 % en volume; A/B: 45,7 % en valeur et 58,5 % en volume.

Allemagne: remboursements A/C et A/B GAMS, statistiques de janvier à septembre 2005. B/C U. Schwabe, Arzneiverordnungsreport 2004 (paru 2005).

Royaume-Uni: Select Committee on Health Fourth Report, House of Commons: ces chiffres de 2002 n'auraient pas beaucoup augmenté, puisque Espicom business intelligence cite 21 % en valeur en 2004.

États-Unis: Generic Pharmaceutical Association (GphA), chiffres 2004.

Source: Avis sur le médicament adopté par le Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie, 29 juin 2006.



Le répertoire des groupes génériques publié par l'Afssaps constitue la liste de l'ensemble des médicaments génériques ayant une autorisation de mise sur le marché et de leurs médicaments princeps. Le ratio B/C correspond ainsi à la part de marché du répertoire des génériques (génériques + princeps) dans l'ensemble du marché des médicaments. Le ratio A/B de ce tableau indique la part de marché des médicaments génériques au sein du répertoire des génériques. Enfin, le ratio A/C correspond à la part de marché des génériques dans l'ensemble du marché des médicaments.

Sur des données françaises plus récentes, on note qu'en France si la pénétration des génériques augmente au sein du répertoire (A/B), **la part du répertoire**

dans l'ensemble du marché (B/C) a tendance à stagner.

Ce phénomène d'érosion du répertoire s'explique notamment par le déplacement des prescriptions, sous la pression des laboratoires, de médicaments appartenant au répertoire des génériques vers des molécules encore protégées.

À titre d'exemple, la lévocétirizine (encore sous brevet) peut être considérée comme une molécule de contournement des génériques de la cétirizine. Cette molécule n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu par rapport à la cétirizine⁽³¹⁾, alors qu'elle bénéficie des mêmes indications thérapeutiques.

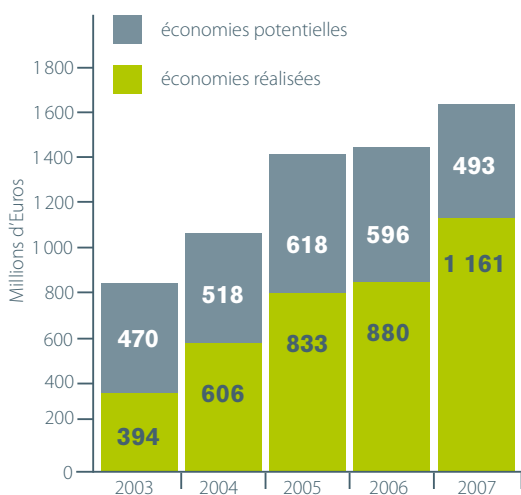
	A/C Génériques/marché		B/C Répertoire/marché		A/B Génériques/répertoire	
	2006	2007	2006	2007	2006	2007
Valeur (Chiffre d'affaires)	10 %	11 %	20 %	20 %	49 %	58 %
Volume (Nombre de boîtes)	16 %	18 %	26 %	27 %	61 %	69 %

Source : Mutualité Française, observatoire du médicament 2008.

1.2.3. Les économies réalisées grâce aux médicaments génériques

En 2007, la délivrance de médicaments génériques plutôt que de médicaments princeps a permis d'éviter un peu plus d'un milliard d'euros de dépenses³⁸. En d'autres termes, si des princeps avaient été délivrés en lieu et place des médicaments génériques, les dépenses de médicaments auraient augmenté de 1,16 milliard d'euros en 2007. Cette méthodologie exclut tout cumul des économies d'une année sur l'autre.

Évolution des économies liées aux génériques



Source: Mutualité Française, Mémento médicament 2008.

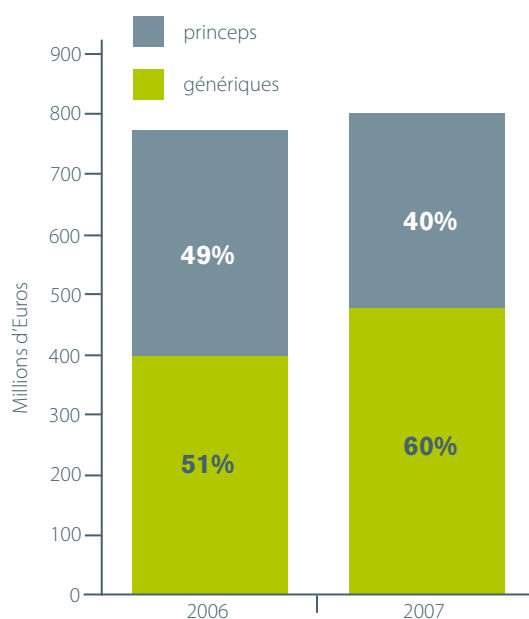
Les économies potentielles ont été évaluées à 493 millions d'euros en 2007. Ces économies potentielles correspondant à l'hypothèse d'un taux de pénétration des génériques dans le répertoire de 100 %. Elles ne tiennent pas compte des économies qui auraient pu être réalisées dans le cas d'un élargissement du répertoire des génériques.

1.2.4. Remboursements de génériques par les mutuelles

Les remboursements de médicaments génériques par les mutuelles ont augmenté de 21 % entre 2006 et 2007 alors que les remboursements de médicaments princeps ont diminué de 15 % sur la période. Les mutuelles remboursent donc plus de médicaments génériques et moins de médicaments princeps.

Comme le montre le graphique suivant, la part de marché des remboursements de princeps génériques³⁹ dans le répertoire est ainsi passée de 49 % à 40 % entre 2006 et 2007.

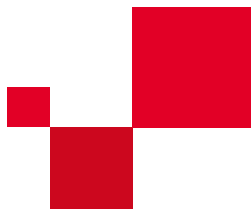
Remboursement des mutuelles dans le répertoire des génériques



Source: Mutualité Française, observatoire du médicament à partir des données IMS Health et du répertoire officiel des génériques.

³⁸ Il s'agit ici des dépenses pour l'ensemble des acteurs, sur l'ensemble des molécules inscrites au répertoire des groupes génériques et effectivement génériques, quel que soit le statut de remboursement des médicaments.

³⁹ Les remboursements de médicaments princeps inscrits au répertoire mais non encore génériques n'ont pas été intégrés dans les calculs.



Remboursements des mutuelles au sein du répertoire des génériques (M€) en 2007

Molécule du répertoire	Classe thérapeutique	Génériques	Princeps	Total	Part de marché de la molécule dans le répertoire
Oméprazole	Anti-ulcéreux	40,8	7,7	48,6	3 %
Lansoprazole	Anti-ulcéreux	0,2	34,3	34,5	2 %
Trimétazidine	Antiangoreux	5,5	26,9	32,3	2 %
Cefpodoxime	Antibactérien	3,4	25,3	28,6	2 %
Pravastatine	Hypolipémiant	20,4	7,2	27,6	2 %
Simvastatine	Hypolipémiant	17,8	3,6	21,4	1 %
Alfuzosine	Trait. de l'hypertrophie bénigne de la prostate	13,3	7,2	20,5	1 %
Dextropropoxyphène	Antalgique	16,9	3,1	20,0	1 %
Paracétamol					
Buprénorphine	Trait. substitutif des dépendances aux opiacés	2,1	17,5	19,6	1 %
Amoxicilline/Acide clavulanique	Antibactérien	16,1	2,4	18,5	1 %
Total 10 premières molécules		136,4	135,2	271,7	17 %
Total répertoire		901,8	723,8	1 625,6	100 %

Les remboursements de médicaments génériques ont représenté 14 % des remboursements de médicaments par les mutuelles en 2007 contre 12 % en 2006. Les médicaments génériques représentent une part de marché moins importante en valeur qu'en volume car ces médicaments sont en moyenne plus de 40 % moins chers que leurs princeps.

Les remboursements des mutuelles sont concentrés au sein du répertoire des génériques : près de 20 % des remboursements concernent les dix premières molécules du répertoire des génériques. Le tableau suivant présente les remboursements des mutuelles sur les dix premières molécules du répertoire des génériques⁴⁰.

Le lansoprazole apparaît dans le classement mais les remboursements de génériques sont très faibles car cette molécule n'est tombée dans le domaine public

que le 12 décembre 2007. Les génériques n'ont donc été commercialisés qu'à partir de cette date.

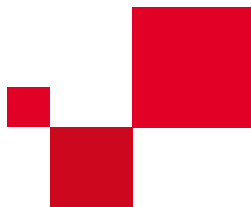
1.3. Récapitulatif de l'historique des mesures prises par les pouvoirs publics en faveur des médicaments génériques

Le développement des génériques est relativement récent en France. Il y a 10 ans, les ventes de génériques étaient inférieures à 2 % de l'ensemble du marché des médicaments remboursables. Depuis, plusieurs actions ont été menées par les pouvoirs publics pour exploiter cet important levier de financement de l'innovation. Ces actions sont présentées dans le tableau ci-après. Les principales actions de la Mutualité Française en faveur des génériques ont été ajoutées en bleu.

⁴⁰ Ce classement n'intègre pas les molécules inscrites au répertoire mais pour lesquelles aucun générique n'est commercialisé.

Date	Actions en faveur d'un développement du marché des génériques
1987	La Mutualité Française publie le premier « Guide des spécialités ».
1 ^{er} accord cadre État/Industrie du 25 janvier 1994	Incitation à la création d'une offre générique.
Ordonnance du 24 avril 1996	Première définition du générique introduite dans le Code de la santé publique ⁴¹ .
Novembre 1996	La Mutualité Française publie le « Guide des spécialités comparables ».
1997-1998	Option conventionnelle médecins référents : engagement en 1997 à prescrire les médicaments les moins onéreux à concurrence d'au moins 10 % de la valeur de la prescription médicamenteuse, dont 3 % au titre des médicaments génériques. Ces taux ont été portés respectivement à 15 % et 5 % en 1998 ⁽³²⁾ .
28 avril 1999	Instauration d'une marge incitative à la délivrance de générique: le pharmacien touche la même marge qu'il délivre un princeps ou un médicament générique. Cette marge incitative ne s'appliquera plus sur les médicaments soumis au TFR.
Juin 1999 (LFSS pour 1999)	Instauration du droit de substitution qui permet au pharmacien de délivrer un médicament générique lorsqu'un médicament princeps inscrit au répertoire des groupes génériques est prescrit.
Courrier du directeur de l'AFSSAPS du 23 décembre 1999	Le décret du 27 octobre 1999 prévoit que les spécialités génériques sont présumées remplir les conditions de service médical rendu du princeps: les médicaments génériques ne sont donc plus tenus de faire l'objet du dépôt d'un dossier de transparence auprès de la Commission de la transparence lors de leur demande de prise en charge.
Janvier 2000	La Mutualité Française publie un dépliant « Les médicaments génériques » à destination des adhérents mutualistes.
Juin 2000	Congrès de Paris de la Mutualité Française: la promotion de l'utilisation des génériques fait partie de l'un des trois axes de travail de la politique du médicament.
Décret 2001-768 du 27 août 2001 (JO du 31 août 2001)	La qualification d'un médicament comme générique n'est plus conditionnée par son inscription au répertoire des groupes génériques. C'est désormais l'AMM qui qualifie un médicament générique.
2002	La Mutualité Française publie des outils de communication pour promouvoir l'usage de la DCI.
5 juin 2002	Accord conventionnel avec les médecins: incitation à la prescription en DCI et en génériques en contrepartie d'une revalorisation du tarif de la consultation.
30 septembre 2002	Inscription dans le Code de la santé publique des modalités de la prescription en DCI ⁽³³⁾ .

⁴¹ Article L5121-1 du Code de la santé publique.

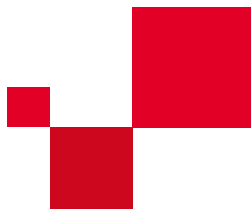


Date	Actions en faveur d'un développement du marché des génériques
De juillet 2002 à janvier 2003	Campagnes d'information de l'assurance maladie à destination des professionnels de santé et des patients. - Juillet 2002 : informations pratiques (notamment suite à l'accord du 5 juin) et outil d'aide à la prescription en molécules. - Octobre - novembre 2002 : campagne TV et radio, brochure grand public, outil pratique « mémomolécules » pour les médecins. - Janvier 2003 : visibilité donnée aux médecins sur les pratiques de prescription en molécules, et brochures grand public.
Décision de la Cour de justice européenne du 16 mars 2003	Une demande d'AMM pour un médicament générique peut être déposée dès lors que le médicament princeps dispose d'une AMM au moment du dépôt de la demande générique. Il n'est pas nécessaire que le médicament princeps soit effectivement commercialisé.
Mai 2003	La Mutualité Française publie le flash santé n° 8 : « Mieux connaître les médicaments génériques » (tirage à 200 000 exemplaires).
Septembre 2003	Publication de la première vague de TFR . La perspective des TFR incite les pharmaciens à substituer dans la mesure où en cas de mise en place du TFR, ils perdent leur marge incitative.
Art 19 de la LFSS pour 2004 ⁴²	Possibilité d'obtenir une AMM générique avant l'expiration du brevet de l'AMM princeps.
Mai 2004	Nouvelles modalités d'inscription au répertoire des groupes génériques (inscription automatique 60 jours après AMM) : introduction de la notion d'« inscription accélérée ».
13 août 2004	Modification de la définition des génériques . « <i>Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif.</i> »
12 janvier 2005	Engagements de maîtrise médicalisée des médecins libéraux à prescrire davantage dans le cadre du répertoire des génériques.
18 février 2005	Introduction de la notion d'AMM globale pour accélérer la commercialisation des génériques : les extensions de gamme, d'une spécialité bénéficiant déjà d'une AMM devront également faire l'objet d'une demande d'AMM mais ne bénéficieront pas d'une durée de protection supplémentaire.
Septembre 2005	Campagne de l'assurance maladie sur les génériques .
Octobre 2005	La Mutualité Française lance une campagne nationale de communication pour promouvoir la prescription en Dénomination Commune Internationale, en partenariat avec l'UFC Que Choisir et la revue Prescrire .
Loi du 2 août 2005, arrêté du 29 décembre 2005	Plafonnement des marges arrières à 20 % à compter du 1 ^{er} janvier 2006 et à 15 % à compter du 1 ^{er} janvier 2007.

⁴² Article L. 5121-10 du Code de la santé publique.

⁴³ On verra ci-dessous que les pharmaciens d'officine considèrent le TFR comme désincitatif à la vente de génériques puisqu'ils perdent la marge « préférentielle » générique.

Date	Actions en faveur d'un développement du marché des génériques
2006	Augmentation de l'écart de prix entre les nouveaux princeps et leurs génériques à 50 %.
1 ^{er} semestre 2006	Baisse des prix des médicaments du répertoire des génériques (princeps et génériques).
Janvier 2006	Accord entre les syndicats de pharmaciens et l'assurance maladie fixant un taux de pénétration des génériques à 70 % pour fin 2006 en échange de l'abandon de la généralisation du TFR à l'ensemble du répertoire ⁴³ .
Mars 2006	Accord entre l'assurance maladie et les syndicats de médecins pour accroître les prescriptions de génériques.
Mars 2006	Grande campagne d'information des assurés par l'assurance maladie (400 000 courriers envoyés).
Octobre 2006	La Mutualité Française édite un dépliant « Bon usage des médicaments : suivez les conseils de la Mutualité Française » qui incite les adhérents mutualistes à utiliser les génériques (tirage à 17 000 exemplaires diffusés).
28 décembre 2006	Signature d'un avenant à la convention pharmaceutique portant l'objectif de pénétration des génériques à 75 % pour fin 2007.
2007 (LFSS pour 2007)	La loi de financement de la Sécurité sociale pour 2007 prévoit la mise en œuvre du dispositif « tiers payant contre génériques » dans les départements qui n'ont pas atteint l'objectif conventionnel fixé à 70 % de pénétration du générique en 2006.
Loi n° 2007-248 du 26 février 2007	Possibilité de créer des groupes génériques sans spécialité de référence (ex : paracétamol, Aspirine®). Définition du médicament biosimilaire : procédure allégée d'AMM mais pas de substitution autorisée (première AMM 2006, Omnitrope (somatotropine)) Les LAP (Logiciels d'aide à la prescription) certifiés devront permettre au médecin de prescrire directement en DCI sans passer par le nom de marque.
Septembre 2008	Augmentation de l'écart de prix entre les nouveaux princeps et leurs génériques à 55 %



2. Analyse des facteurs impactant le développement des génériques

L'analyse des facteurs de croissance et des freins au développement du marché des génériques sera conduite en considérant le rôle des acteurs intervenant dans le cycle de vie d'un médicament générique :

- L'acteur « circuit administratif » a été retenu pour identifier ce qui relève du parcours administratif du médicament générique de l'AMM à la commercialisation.
- L'industrie pharmaceutique princeps et générique
- Les médecins (prescription)
- Les pharmaciens (délivrance)
- L'assurance maladie obligatoire (remboursement)
- Les patients (utilisation)

2.1. Les facteurs de croissance du marché

Depuis la fin des années quatre-vingt-dix, les pouvoirs publics ont pris un certain nombre de mesures pour inciter chacun des acteurs impliqués dans la chaîne du médicament à favoriser le développement des génériques.

2.1.1. Circuit administratif (de l'AMM à la commercialisation)

Le parcours administratif appliqué aux médicaments génériques jusqu'à leur commercialisation a fait l'objet d'un certain nombre d'aménagements spécifiques à cette catégorie de médicaments afin de faciliter leur accès au marché.

- L'inscription d'un médicament générique désigné comme tel dans son AMM n'est plus soumise au dépôt d'un **dossier de transparence** auprès de la Commission de la transparence. Cette information a été communiquée par courrier du directeur général de l'Afssaps en date du 23 décembre 1999, suite à la parution du décret du 27 octobre 1999 qui prévoyait que les spécialités génériques étaient présumées remplir les conditions de service médical rendu du princeps.

- Le décret n° 2001-768 du 27 août 2001 (JO du 31 août 2001) fait de **l'AMM l'élément de qualification du médicament générique**. Cette disposition a contribué à simplifier considérablement les étapes de commercialisation des génériques. Auparavant, c'est l'inscription au répertoire des groupes génériques qui qualifiait un médicament générique. Parallèlement, l'inscription au répertoire était nécessairement postérieure à la commercialisation du médicament générique. Il en résultait qu'un médicament « candidat générique » devait, une fois son AMM obtenue, être commercialisé pour pouvoir prétendre à l'inscription sur le répertoire et donc au titre de médicament générique. Le médicament générique ne pouvait faire l'objet d'un arrêté de prise en charge qu'une fois inscrit au répertoire. **La qualification du médicament générique au stade de l'AMM a donc permis d'accélérer la procédure de prise en charge et d'accès au marché des médicaments génériques.**

- L'article 19 de la loi de financement de la Sécurité sociale du 18 décembre 2003 a modifié l'article L5121-10 du Code de la Sécurité sociale **pour permettre l'inscription d'un médicament générique au répertoire des groupes génériques avant l'expiration du brevet du princeps et simplifier la procédure d'inscription d'un médicament générique au répertoire des groupes génériques.**

Le décret d'application n° 2004-394 du 5 mai 2004 prévu par la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2004, précise ainsi que cette **inscription se fait automatiquement 60 jours après l'obtention de l'AMM générique**, sous réserve d'une information préalable du titulaire du laboratoire princeps, par le directeur général de l'Afssaps.

Avant l'application de ces dispositions, l'inscription sur le répertoire des groupes génériques était beaucoup plus longue et complexe : le laboratoire génériqueur était tenu de communiquer à l'Afssaps la date de commercialisation de la spécialité générique. L'inscription au répertoire se faisait en général concomitamment à la date de commercialisation afin d'éviter que des

médicaments génériques non commercialisés soient inscrits au répertoire. Par ailleurs, il revenait au directeur général de l'Afssaps de vérifier la validité des droits de propriété intellectuelle du princeps. Cette obligation avait entraîné d'importants retards dans la création de nouveaux groupes génériques. Le cas le plus marquant est celui de l'oméprazole 20 mg. Le brevet du Mopral® 20 mg a expiré le 15 avril 2004. Les laboratoires génériqueurs étaient prêts à commercialiser les génériques dès le 16 avril. Le laboratoire princeps Astra Zeneca a invoqué auprès de l'Afssaps des brevets de formulation protégeant Mopral®. Cette démarche a empêché la création d'un groupe générique oméprazole 20 mg et a donc retardé la commercialisation des génériques. Le décret d'application du 5 mai 2004 a permis à l'Afssaps d'inscrire le groupe oméprazole 20 mg au répertoire des groupes génériques (décision publiée au JO du 12 mai 2004).

■ **La modification de la définition des génériques** en août 2004 a permis de considérer les dérivés chimiques d'un même principe actif (sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés) comme ne pouvant faire l'objet d'une protection supplémentaire tant qu'ils ont le même dosage et la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence. Cette disposition visait à limiter les stratégies de contournement des médicaments génériques mises en place par les laboratoires de princeps. Néanmoins, à ce jour, l'Afssaps n'a reçu aucune demande d'AMM générique pour des sels, esters ou isomères ⁽²²⁾.

■ Depuis mai 2005, la notion d'**AMM globale** a été introduite. Elle implique que les extensions de gammes doivent faire l'objet d'une AMM mais ne peuvent bénéficier d'une extension de protection. Ces nouvelles formes peuvent donc être génériquées dès leur commercialisation. Cette disposition a permis d'élargir le champ de définition des médicaments génériques.

■ L'obtention d'un **prix** est rapide puisque le CEPS applique une décote d'au moins 50 % par rapport au PFHT du médicament princeps. Si le prix sollicité par le laboratoire générique respecte ce principe, l'inscription du générique sur la liste des médicaments remboursables

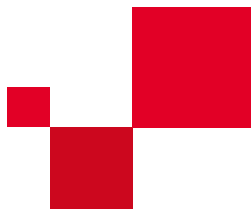
est plus rapide que celle d'un médicament princeps. Le différentiel de prix entre les princeps et leurs génériques explique les différences de progression du marché selon qu'elle est exprimée en volume ou en valeur.

■ Au premier semestre 2006, le CEPS a appliqué une **baisse des prix à l'ensemble des médicaments du répertoire (génériques et princeps) d'environ 15 %**. Cette mesure purement comptable peut être envisagée comme une mesure d'incitation économique à l'utilisation de génériques. Elle a néanmoins contribué à diminuer la part de marché, en valeur, des génériques dans le marché total.

■ En 2008, de **nouvelles baisses de prix sont prévues**. A ce jour, plus d'une dizaine d'avis de baisse de prix de médicaments inscrits au répertoire des génériques ont été publiés au JORF. Au total une quarantaine de molécules inscrites au répertoire des groupes génériques de l'Afssaps seront ainsi touchées à compter du 6 mai 2008. Ces baisses de prix combinent deux décisions :

- ▶ la mesure inscrite dans la **lettre d'orientation ministérielle d'octobre 2006** qui prévoyait d'instaurer, après deux ans d'existence d'un groupe générique non passé au tarif forfaitaire de responsabilité, une baisse supplémentaire de 10 % du prix des princeps et de 4 % du prix des génériques.
- ▶ les baisses de prix des génériques consécutives à l'accord, entre le gouvernement et les pharmaciens, qui supprime les **marges arrière**. Cette mesure vise à convertir une partie de la marge arrière qui était captée par le pharmacien (et qui ne l'est plus) en baisse de prix.

En pratique, les baisses de prix sur le prix fabricant hors taxe, publiées dans ces avis, s'échelonnent entre - 1 % (OSSEANS D3®) et -54 % (SIMVASTATINE BIOGARAN®) selon les spécialités. L'observatoire du médicament de la Mutualité Française a évalué les économies à attendre de ces baisses de prix publiées



à environ 114 M€ en année pleine. Près de 80 % de ces économies bénéficieront à l'assurance maladie obligatoire et un peu plus de 20 % aux assurances complémentaires et aux ménages.

Une analyse plus fine montre une forte concentration des économies attendues sur un faible nombre de molécules : les quatre premières molécules concentrent 62 % des économies attendues : oméprazole (antiulcéreux), simvastatine (hypolipémiant), paroxetine (antidépresseur) et pravastatine (hypolipémiant).

2.1.2. Laboratoires génériqueurs

Les laboratoires qui exploitent des médicaments génériques participent au développement des génériques tant par les avantages financiers dont ils bénéficient pour exploiter des médicaments génériques que par leurs actions propres, qu'elles soient commerciales ou politiques.

■ Les laboratoires qui exploitent des médicaments génériques bénéficient **d'exonérations de taxes** sur le chiffre d'affaires généré par les génériques (hors médicaments génériques soumis à TFR) : contribution au titre de l'exploitation de spécialités remboursables ou agréées à l'usage des collectivités dite « taxe sur la promotion⁴⁴ », contribution sur le chiffre d'affaires des entreprises exploitant une ou plusieurs spécialités pharmaceutiques prises en charge par l'assurance maladie⁴⁵.

■ Il est intéressant de noter que si les laboratoires éthiques axent leurs stratégies promotionnelles sur les médecins prescripteurs, via leurs visiteurs médicaux, les laboratoires génériqueurs, en revanche, **concentrent leurs actions commerciales sur les pharmaciens** qui constituent le principal levier de délivrance de médicaments génériques, via leurs délégués pharmaceutiques. Ainsi, par des stratégies commerciales attractives ⁽²⁷⁾ pour les pharmaciens, les laboratoires génériqueurs les incitent à exercer leur droit de substitution. Plusieurs stratégies commerciales peuvent être identifiées. Elles favorisent la délivrance

de génériques, d'une part, mais constituent également des éléments de différenciation concurrentielle entre les laboratoires génériqueurs :

► Jusqu'en janvier 2008, les laboratoires génériqueurs permettaient aux pharmaciens de bénéficier de **marges arrière** sur les génériques. Cette stratégie industrielle constituait une arme commerciale pour gagner des parts de marché auprès des officinaux. Les marges arrière sont des rabais supplémentaires accordés par les fournisseurs (laboratoires génériques) aux pharmaciens sans que le prix facial du médicament ne soit impacté. Elles ne se justifient pas par un service supplémentaire, ne sont qu'un outil commercial de différenciation et ne bénéficient qu'au pharmacien. Depuis début janvier, ces marges arrière ont été partiellement transformées en marges avant.

► Les laboratoires génériqueurs développent des **packagings attractifs** destinés à faciliter la délivrance de génériques par le pharmacien. Ces packagings peuvent soit imiter les codes couleurs des médicaments princeps ou se différencier par des codes couleurs harmonisés par classes thérapeutiques...

► Les génériqueurs peuvent également proposer des formations spécifiques aux équipes officinales et des outils d'aide à la substitution.

■ Les laboratoires génériqueurs se sont regroupés au niveau français et au niveau européen pour défendre leurs intérêts auprès des autorités de santé et faire des propositions en faveur du développement du marché des médicaments génériques.

► Au niveau français : **Le Gemme (GÉNérique, MÊme MÉdicament)** est une association créée en juin 2001 qui regroupe aujourd'hui dix laboratoires génériqueurs : Alter, Arrow génériques, Biogaran, EG labo, Ranbaxy pharmacie générique, Ratiopharm, Sandoz, Teva classics/Ivax, Winthrop

⁴⁴ Article L245-2 du Code de la Sécurité sociale

⁴⁵ Article L245-6 du Code de la Sécurité sociale

médicaments et Zydus France. Cette association a pour objectif de constituer une plateforme de propositions à destination des décideurs pour promouvoir les génériques. Les propositions du Gemme visent notamment à lutter contre l'érosion du répertoire des groupes génériques. Dans cette perspective, l'association propose d'une part de mettre en place, pour les médecins, des objectifs individuels de prescription dans le répertoire et d'autre part de créer un second répertoire pour les équivalents thérapeutiques⁴⁶.

- Au niveau européen : **l'EGA⁴⁷ (European generic medicines association)** a été créée en 1993 pour représenter les intérêts des industries génériques en Europe. Le Gemme est membre de l'EGA.

2.1.3. Médecins

L'assurance maladie obligatoire a appelé les médecins à jouer un rôle dans le développement des médicaments génériques en les incitant à libeller leurs prescriptions en DCI ou en génériques et à prescrire dans le cadre du répertoire des médicaments génériques.

■ La première mesure d'incitation des médecins à prescrire en génériques a été introduite dans la **convention nationale des médecins généralistes** en 1998. L'article 8 de cette convention engageait le médecin référent à prescrire la spécialité la moins chère sur la base du répertoire⁽³²⁾ : « *Le médecin référent se tient régulièrement informé de la mise sur le marché des médicaments génériques. Lorsqu'il existe plusieurs équivalents thérapeutiques ayant la même dénomination commune internationale (DCI), le médecin référent s'engage à prescrire les médicaments les moins onéreux parmi ceux-ci sur la base du guide des équivalents thérapeutiques, [...]. Le médecin référent s'engage à prescrire les médicaments visés ci-dessus à concurrence d'au moins 15 % de la valeur*

de sa prescription médicamenteuse totale, dont 5 % au titre des médicaments génériques tels que définis par la réglementation en vigueur. » Cette disposition n'a finalement eu que peu d'effets sur le développement du marché des génériques⁽³⁴⁾.

■ **La convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'assurance maladie du 12 janvier 2002** prévoyait un engagement des médecins à augmenter la prescription de médicaments génériques. L'objectif était de permettre à l'assurance maladie de réaliser 55 millions d'euros d'économies.

■ Dans le cadre de **l'accord du 5 juin 2002 entre l'assurance maladie et les trois syndicats de médecins** (CSMF, SML, MG France), les médecins se sont engagés à prescrire davantage en génériques⁴⁸ et en DCI⁴⁹ en contrepartie d'une revalorisation de leurs honoraires de 18,50 € à 20 €. Cette mesure a permis de développer la prescription en DCI et la prescription de génériques, mais les objectifs fixés à titre transitoire n'ont toujours pas été atteints à ce jour⁵⁰.

■ **L'avenant n° 12 à la Convention nationale du 12 janvier 2005⁽³⁵⁾** prévoyait qu'un « effort additionnel » devrait être porté sur les prescriptions des médecins dans le cadre du répertoire des génériques, notamment sur les classes thérapeutiques des statines, des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des sartans.

■ **Les engagements de maîtrise médicalisée** pour 2007 prévoyaient de privilégier, parmi les thérapeutiques adaptées au besoin du malade, les prescriptions figurant dans le répertoire des génériques. Cette disposition est également évoquée dans l'avenant à la maîtrise médicalisée pour 2008, notamment à travers une déclinaison d'objectifs individuels de prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans le répertoire⁽³⁶⁾.

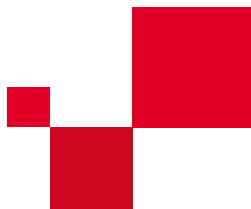
⁴⁶ Dépêche APM du 30 mai 2008.

⁴⁷ <http://www.egagenerics.com/>

⁴⁸ Au moins 12,5 % des lignes de prescriptions médicamenteuses dans le répertoire des génériques.

⁴⁹ 25 % des lignes de prescription en Dénomination Commune Internationale.

⁵⁰ Les médecins généralistes prescrivent à ce jour 12,4 % de leurs lignes de prescription en DCI (Source : IMS pour le FNMF, données CMA à février 2008).



■ La loi DDAC de transposition de la directive européenne sur le médicament en février 2007⁽⁴⁾ prévoit l'intégration, dans les critères de certification des logiciels d'aide à la prescription (LAP) dont le référentiel est établi par la HAS, la **possibilité de prescrire directement en Dénomination commune internationale**, sans passer par le nom de marque. L'article L161-38 du Code de la Sécurité sociale a été modifié pour intégrer cette disposition. Le référentiel de certification des LAP a été publié par la HAS en août 2007.

2.1.4. Pharmaciens

Ce sont les pharmaciens qui ont le plus contribué au développement des médicaments génériques. Ils ont en effet été conduits à exercer massivement leur droit de substitution par des mesures fortes d'incitation financière.

■ **Le droit de substitution :** L'instauration du droit de substitution constitue un élément majeur de développement du marché des génériques. Il ne peut s'exercer que dans le cadre du répertoire des médicaments génériques publié par l'Afssaps, c'est la raison pour laquelle le champ couvert par le répertoire est un élément déterminant pour le développement du marché des génériques.

■ **Les marges du pharmacien :** Les pharmaciens bénéficient d'une forte incitation financière à délivrer des génériques, ce qui, associé à leur droit de substitution constitue le levier majeur de développement des génériques.

■ **La « menace du TFR » :** dans le système de prix administré qui fixe les taux de marge des officines, la crainte du TFR constitue une incitation forte à la démarche de substitution de génériques par le pharmacien. En effet, les tarifs forfaitaires de responsabilité s'appliquent à un groupe génériques lorsque le taux de pénétration des génériques est considéré comme

insuffisant. La mise en place d'un TFR sur un groupe générique s'accompagne de la suppression de la marge préférentielle dont les pharmaciens bénéficient lorsqu'ils délivrent un générique de ce groupe. Ils ont donc toujours un intérêt financier à éviter cette situation en exerçant leur droit de substitution au mieux.

■ **Accord UNCAM/Syndicats de pharmaciens :**

L'UNCAM et les trois organisations syndicales représentatives des pharmaciens (FSPF, USPO et UNPF⁵¹) ont conclu le 6 janvier 2006 un accord d'objectif de délivrance de spécialités génériques. Cet accord fixait un objectif de pénétration des génériques dans le répertoire à 70 % à fin 2006. L'avenant de janvier 2007 a porté cet objectif à 75 % à fin 2007. Les pharmaciens entendent ainsi se protéger contre la généralisation des TFR à l'ensemble du répertoire des groupes génériques.

En juillet 2007, deux syndicats de pharmaciens sur trois⁵² ont signé un deuxième avenant à cet accord. Il prévoit un objectif de pénétration des génériques pour 2007 à 81 %, c'est à dire plus ambitieux que celui qui avait été défini en janvier. L'accord prévoit également une utilisation plus large du dispositif tiers payant contre génériques.

La CNAMTS a annoncé que l'objectif de pénétration des médicaments génériques était porté à 82,9 % en 2008⁽³⁷⁾.

2.1.5. Assurance maladie

L'assurance maladie a été amenée à utiliser deux types de leviers pour inciter les patients à utiliser les génériques : un levier financier en instaurant un délai de remboursement pour les patients refusant les génériques et un levier d'information visant à sensibiliser les patients aux avantages des génériques.

■ Plusieurs **campagnes de communication et d'information**⁽²²⁾⁽³⁸⁾ ont été mises en place par l'assurance maladie depuis 2002 :

⁵¹ Fédération des syndicats pharmaceutiques de France, Union des syndicats de pharmaciens d'officine, Union nationale des pharmacies de France.

⁵² L'USPO et l'UNPF ont signé l'avenant n° 2, mais pas la FSPF qui a conditionné sa signature à la mise en œuvre d'un moratoire des contrôles de la DGCCRF sur les marges arrière.

- ▶ Juillet 2002 : Campagne d'information auprès des médecins pour leur expliquer les termes de l'accord du 5 juin 2002.
- ▶ Octobre-novembre 2002 : une campagne TV et radio a été lancée en cofinancement par l'État, l'assurance maladie et la Mutualité Française sur les médicaments génériques.
- ▶ Janvier 2003 : Campagne institutionnelle « Les médicaments génériques : tout le monde y gagne » à destination du grand public (spots TV, affichettes chez les PS et diffusion du guide de poche « Tout savoir sur les médicaments génériques »). Cette campagne était menée par le ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées, en partenariat avec les caisses nationales d'assurance maladie et la Mutualité Française.
- ▶ Septembre 2005 : l'assurance maladie mène une campagne de promotion des médicaments génériques.
- ▶ Les « Lettres aux assurés » constituent également un vecteur d'information à destination des assurés sociaux. La lettre n° 27 de Juillet/août 2007 était ainsi consacrée aux médicaments génériques : « Les médicaments génériques et vous ». En 2007, plus de 500 000 courriers ont été envoyés aux assurés pour les inciter à utiliser des génériques⁽³⁷⁾.
- ▶ Les délégués de l'assurance maladie (DAM) sont mobilisés sur le déploiement des engagements de maîtrise médicalisée dont certains concernent la prescription de médicaments génériques (incitation à prescrire au sein du répertoire des génériques). Les messages délivrés par les DAM semblent relativement bien accueillis par les médecins dont une majorité déclare qu'ils les incitent à modifier leurs pratiques⁽³⁸⁾. Par ailleurs, les délégués d'assurance maladie sont également amenés à intervenir auprès des pharmaciens (74 000 visites ont ainsi été conduites auprès des pharmaciens en 2007)⁽³⁷⁾.

■ Disposition « **Tiers payant contre générique** » :

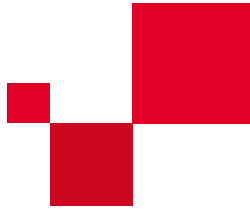
La loi de financement de la Sécurité sociale pour 2007 prévoit la mise en œuvre du dispositif « tiers payant contre génériques » dans les départements qui n'ont pas atteint l'objectif conventionnel fixé à 70 % de pénétration du générique en 2006. Ce dispositif prévoit de subordonner le bénéfice du tiers payant à l'acceptation de génériques par les patients. La prise en charge du médicament n'est pas remise en question, mais simplement retardée.

À ce jour, 76 départements l'ont mis en place contre 22 en mai 2007 et 8 en 2006 (Alpes-Maritimes, Alpes de Haute-Provence, Paris, Seine-Saint-Denis, Hauts-de-Seine, Yvelines, Haute-Garonne et Vaucluse).

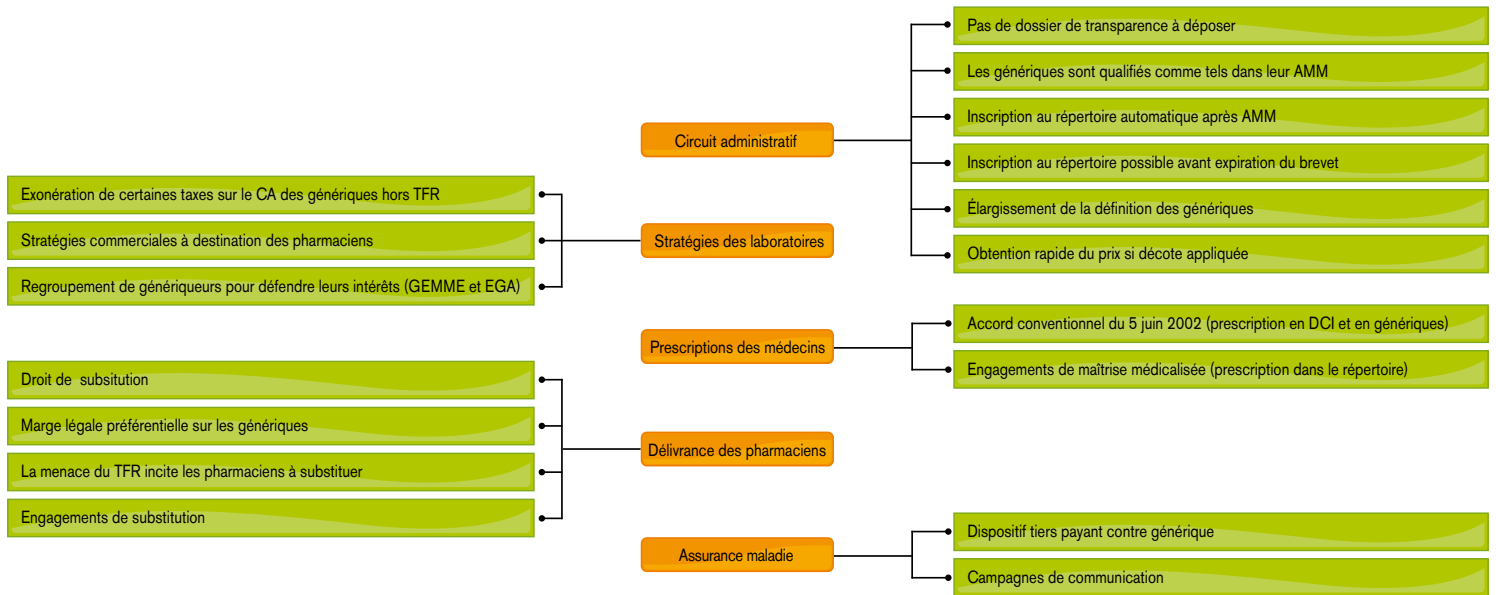
Ce dispositif a permis de faire progresser très significativement le taux de pénétration des génériques là où il était mis en place. D'après la CNAMTS⁽³⁷⁾, les départements qui ont mis en place ce dispositif depuis juillet 2007 ont enregistré une augmentation de 15 points du taux de pénétration des génériques.

Le plan 2007 de redressement de l'assurance maladie, décidé à la suite de la notification du comité d'alerte en juin 2007, a retenu la généralisation de cette mesure à tous les départements.

Ces mesures ont toutes, d'une manière ou d'une autre, participé au développement du marché des médicaments génériques et à leur acceptation par les patients. Un sondage Ifop réalisé les 4 et 5 octobre 2007 sur un échantillon représentatif de 1 005 individus âgés de 15 ans et plus, à la demande du laboratoire génériqueur Sandoz a montré que 88 % des Français font confiance aux médicaments génériques, parmi ces derniers 72 % déclarent accepter systématiquement les médicaments génériques lorsqu'ils leur sont prescrits par leur médecin. Par ailleurs, 70 % des Français déclarent être d'accord avec la disposition mise en place par l'assurance maladie obligatoire du « tiers payant contre générique ».



Présentation synthétique des facteurs de croissance du marché des génériques en France



2.2. Les freins au développement des génériques

Malgré ces mesures incitatives, moins d'une boîte délivrée en 2007 sur cinq était un médicament générique. Le développement du marché des génériques reste insuffisant. Si de nombreuses mesures ont été prises en faveur des génériques, de nombreux freins au développement du marché des génériques persistent encore.

2.2.1. Circuit administratif (de l'AMM à la commercialisation)

Le développement du marché des médicaments génériques est freiné par un certain nombre d'éléments relevant du circuit administratif du médicament :

■ **Pas de transparence sur la durée de validité des brevets** : il n'existe pas de répertoire des brevets qui donnerait une visibilité précise et consensuelle sur les dates d'expiration des brevets. Les obligations

d'information des génériqueurs souhaitant commercialiser un générique et des laboratoires princeps concernant la date d'expiration des brevets princeps sont confuses. En effet, les premiers doivent informer le directeur de l'Afssaps des indications, formes pharmaceutiques et dosages de la spécialité de référence pour lesquels les droits de propriété intellectuelle n'ont pas expiré au moment de la commercialisation du générique⁵³. Les seconds ont la possibilité (et non l'obligation) de déclarer au CEPS les dates d'échéance de leurs brevets⁵⁴.

■ **Retards d'inscription au répertoire des génériques**⁽²²⁾ : la commercialisation de médicaments génériques intervient plus tardivement en France, par rapport à d'autres pays comme l'Allemagne, du fait d'une protection des brevets plus longue (certificats complémentaires de protection français). Cette situation devrait changer compte tenu de l'harmonisation de la réglementation européenne sur le médicament initiée en 2004.

⁵³ 4° alinéa de l'article L 5121 du Code de la santé publique inséré par l'article 8 de la Loi n° 2007-248 du 26 février 2007, JORF du 27 février 2007.

⁵⁴ Deuxième avenant technique à l'accord cadre LEEM/CEPS du 29 janvier 2007.

■ **Limitation du champ du répertoire des génériques :**

▶ **Médicaments sans spécialité de référence :**

pendant longtemps les médicaments non protégés par un brevet, mais sans spécialité de référence définie (ex : paracétamol ou Aspirine®), ne pouvaient être inscrits sur le répertoire des médicaments génériques. La loi de transposition de la directive européenne 2004/27 du 31 mars 2004⁽⁴⁾ autorise la création de groupes génériques sans spécialité de référence. Elle précise en effet : « en l'absence de spécialité de référence, un groupe générique peut être constitué de spécialités ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont le profil de sécurité et d'efficacité est équivalent ». Malgré ces nouvelles dispositions, le répertoire des génériques n'a pas été enrichi de spécialités sans spécialité de référence.

- ▶ **Le cas du Gingko biloba :** les processus de fabrication étant intransposables, les médicaments à base de gingko biloba n'ont pu être inscrits sur le répertoire des médicaments génériques (Ex : Tanakan®).

2.2.2. **Stratégies industrielles des laboratoires princeps**

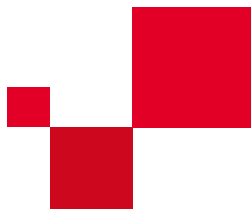
Les laboratoires pharmaceutiques qui exploitent les médicaments princeps mettent en œuvre des stratégies concurrentielles pour lutter contre le développement des médicaments qui sont les génériques des princeps qu'ils exploitent.

■ **Les visites médicales** des laboratoires pharmaceutiques aux médecins sont exclusivement **orientées vers les molécules non génériques**^{(39) (38)}. Les laboratoires n'ont en effet aucun intérêt commercial à allouer des dépenses de promotion à des médicaments qui seront majoritairement substitués par un générique au moment de la délivrance.

■ **Stratégies de contournement des génériques :**

ces stratégies, qui ont fait l'objet d'une étude approfondie par l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (N. Grandfils, V Paris, C. Sermet, Question d'économie de la santé N° 84-octobre 2004), cherchent à accroître la durée de protection des brevets des médicaments existants ou à diversifier la gamme de produits :

- ▶ Les laboratoires de médicaments princeps **augmentent la confusion sur la durée de validité des brevets** en déposant de nouveaux brevets, secondaires, pour un médicament peu avant l'expiration des premiers, ou en attaquant les laboratoires génériques pour violation de brevets ou pour défaut de bioéquivalence des génériques, afin de gagner le temps de la procédure. Aux États-Unis, ces procédures suspendent la commercialisation des génériques pour une durée maximum de 30 mois.
- ▶ Une autre stratégie de contournement très fréquente, notamment en France, consiste en la **diversification de gamme** de produits. L'objectif est de détourner une partie de la prescription du marché généricable vers un segment de marché protégé, donc non accessible aux génériques. Plus précisément, elle consiste en la mise au point de nouvelles formulations galéniques, de nouveaux modes d'administration, de nouveaux dosages, d'associations de molécules.



► Il peut s'agir également du développement de **médicaments « me-too »**, nouveaux produits très proches d'un point de vue chimique du produit initial générique, qui du point de vue du bénéfice clinique n'apportent pas de valeur thérapeutique ajoutée. Ces médicaments ne sont pas considérés comme des médicaments génériques. L'octroi de leur AMM est donc conditionné au dépôt d'un dossier d'AMM complet. Leur demande de remboursement doit être accompagnée du dépôt d'un dossier de transparence auprès de la HAS et d'un dossier prix auprès du CEPS. Ils partagent néanmoins le même mode d'action et les mêmes indications que le produit dont ils sont chimiquement proches. Citons les exemples de l'oméprazole versus l'ésooméprazole, le pantoprazole, le lansoprazole ou le rabéprazole ; la cétirizine versus la lévocétirizine ; la loratadine versus la desloratadine...

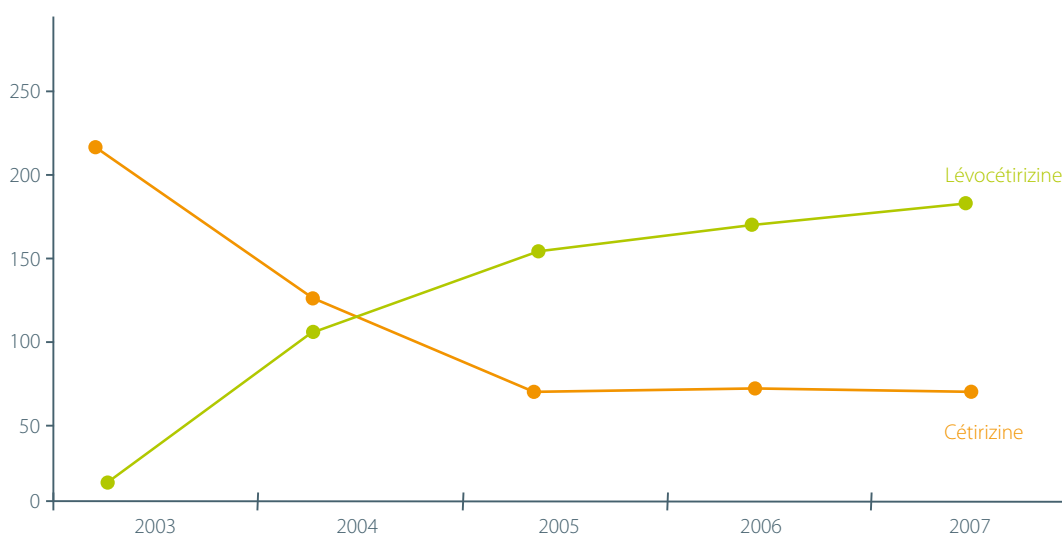
La commercialisation d'un « me-too », dont le rapport bénéfice/risque est identique à la molécule initiale générique, se traduit généralement par un

déport des prescriptions des médecins en dehors du répertoire des génériques, sur ces molécules. Ce faisant, les pharmaciens ne peuvent plus exercer leur droit de substitution. Ce phénomène a notamment été observé dans la classe thérapeutique des antihistaminiques dérivés de la pipérazine (cétirizine et lévocétirizine). La part de marché de la cétirizine, générique en 2004, a diminué entre 2003 et 2007, principalement au profit de la lévocétirizine⁵⁵.

Le graphique ci-dessous présente l'évolution⁵⁶ du nombre de jours de traitements de lévocétirizine et de cétirizine prescrits et délivrés entre 2003 et 2007. Les deux courbes, quasi symétriques, permettent d'envisager que les prescriptions de cétirizine se sont déportées vers la lévocétirizine.

Cette modification des comportements de prescription des médecins s'explique en grande partie par les stratégies d'information des laboratoires pharmaceutiques qui concentrent leurs visites

Évolution du nombre de jours de traitement de cétirizine et de lévocétirizine prescrits et délivrés entre 2003 et 2007



Source : Mutualité Française, à partir des données IMS Health 2007.

⁵⁵ Commercialisée en 2003.

⁵⁶ L'analyse des ventes de ces molécules en nombre de jours de traitements assure la comparabilité entre les boîtes de spécialités ayant des conditionnements différents. En effet, la lévocétirizine est disponible en boîtes de 14 et de 28 comprimés alors que les spécialités à base de cétirizine sont disponibles en boîte de 15 comprimés.

	Coût de traitement journalier ⁵⁷	Nombre de jours de traitement prescrits et vendus en 2007	Chiffre d'affaires réalisé en 2007 (millions d'euros)
Lévocétirizine		276 319	59
Comprimés pelliculés 5 mg B/28	0,33 €	211 933	55
Comprimés pelliculés 5 mg B/14	0,35 €	64 386	4
Cétirizine		361 951	26
Princeps: Comprimés pelliculés sécables 10 mg, B/15	0,41 €	72 001	7
Génériques: Comprimés pelliculés sécables 10 mg, B/15	0,29 €	289 950	19

médicales sur les molécules sous brevet (hors répertoire des génériques) ⁽⁴⁰⁾.

Le tableau ci-dessus présente une comparaison des coûts de traitement journaliers de la lévocétirizine et des génériques de la cétirizine. La lévocétirizine, plus chère, peut être considérée comme un me-too de la cétirizine, c'est à dire comme un médicament chimiquement proche mais n'apportant pas de bénéfice thérapeutique par rapport à la molécule d'origine.

Au total, si la lévocétirizine avait été valorisée au même prix que les génériques de la cétirizine, la collectivité (régime obligatoire et régime complémentaire) aurait économisé un peu plus de 7 millions d'euros en 2007⁵⁸.

- Enfin, la mise au point **d'associations fixes** de deux médicaments permet également aux laboratoires de contrer l'arrivée à échéance d'un brevet. Par exemple, Inegy[®] est une association fixe de la simvastatine (Tahor[®]) et de l'ézétimibe (Ezetrol[®]). Ce médicament a obtenu une AMM en juillet 2005, peu avant la générication de la simvastatine. On pourrait penser que sa commercialisation visait à capter les prescriptions de simvastatine étant donné que la Commission de la transparence a considéré

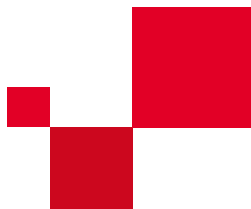
que ce médicament n'apportait aucune amélioration du service médical rendu (ASMR V).

D'autres stratégies peuvent être mises en place. Certaines ont fait l'objet d'une décision du Conseil de la concurrence :

- La pratique des « **prix prédateurs** » : en avril 2007, le laboratoire Glaxo SmithKline a été condamné par le conseil de la concurrence ⁽⁴¹⁾ pour avoir pratiqué à l'hôpital des prix inférieurs à ses coûts moyens variables pour deux médicaments princeps (antibiotique Zinnat[®] injectable, céfuroxime sodique) afin d'empêcher le laboratoire génériqueur de se positionner sur les marchés hospitaliers concernés. Une fois le génériqueur exclu du marché, Glaxo Welcome a relevé ses prix afin de compenser les pertes subies. Dans ses conclusions, le conseil de la concurrence a précisé :
« Cette pratique de prix prédateurs a été mise en œuvre **dans le but d'évincer les fabricants de médicaments génériques concurrents**, de manière à permettre au Laboratoire Glaxo SmithKline de remonter ensuite ses prix sans contrainte, au détriment du consommateur final. Elle a eu pour effet non seulement d'évincer la société Flavelab du marché, mais aussi de **dissuader d'autres**

⁵⁷ N'ont ici été pris en compte que les médicaments comprimés remboursables.

⁵⁸ Cette économie a été calculée après conversion du nombre de boîtes prescrites en nombre de jours de traitements vendus afin d'assurer la comparabilité des conditionnements.



fabricants de médicaments génériques, détenteurs d'autorisations de mises sur le marché, de venir concurrencer le laboratoire Glaxo SmithKline sur ce marché ou sur d'autres marchés, en les intimidant par cette démonstration d'agressivité. »

- **Dénigrement du générique et modification des conditions de vente** pour conserver les parts de marché (passage en vente directe, saturation des stocks, délais de paiements plus favorables pour les pharmaciens, rémunération de services sans contrat et pour des montants importants): Schering Plough a été accusé par Arrow Generiques d'avoir, par ces pratiques, entravé le lancement du générique de Subutex® (buprénorphine, traitement de substitution aux opiacés) dont le brevet est arrivé à échéance en 2006. Le Conseil de la concurrence a prononcé en décembre 2007 une mesure conservatoire fondée sur le constat de l'arrêt des pratiques commerciales spécifiques mises en place par Schering Plough. Il a engagé le laboratoire à publier, à ses frais, une campagne destinée aux professionnels de santé pour leur rappeler la bioéquivalence des génériques de Subutex® et la légalité de la substitution.

2.2.3. Médecins

Les médecins, lorsqu'ils sont réceptifs aux stratégies de défense des médicaments de référence mises en place par les laboratoires princeps, prescrivent en dehors du répertoire des génériques, empêchant ainsi le droit de substitution des pharmaciens de s'exercer.

- Des **prescriptions sous influence : la visite médicale** des laboratoires pharmaceutiques est tournée exclusivement vers les médicaments encore protégés par un brevet, notamment vers les molécules de contournement des génériques. Une étude récente⁽⁵⁹⁾ a comparé l'évolution des ventes en volume et en valeur des médicaments de cinq classes thérapeutiques du champ conventionnel⁽⁵⁹⁾ en dissociant les médicaments promus par la visite médicale et les médicaments non

promus. Il s'avère que les habitudes de prescription des médecins sont « dominées essentiellement par la promotion des laboratoires pharmaceutiques ». Or les laboratoires pharmaceutiques centrent leurs visites médicales sur les médicaments encore protégées par un brevet.

La fonction des visiteurs médicaux est naturellement de promouvoir les produits qu'ils représentent et non d'améliorer la qualité des prescriptions médicales. L'information qu'ils transmettent est biaisée mais efficace : les services marketing dont ils dépendent savent, moduler les prescriptions de tel ou tel produit en fonction des objectifs qu'ils lui fixent, conformément aux stratégies industrielles et conventionnelles des firmes.

Afin de limiter les excès observés dans les pratiques des visiteurs médicaux, une **charte de la visite médicale** a été élaborée avec la HAS, puis signée par le Comité économique des produits de santé et les représentants de l'industrie pharmaceutique. Applicable depuis le 1^{er} janvier 2005, elle « met l'accent sur la qualité de l'information transmise aux médecins en fixant des règles précises pour l'élaboration des documents promotionnels et le comportement des visiteurs médicaux⁽⁶⁰⁾ ». L'application de cette charte implique la certification de la visite médicale par un organisme indépendant, sous la responsabilité de la Haute Autorité de Santé. La HAS devrait publier, début 2009, son analyse de l'impact de la certification de la visite médicale sur l'information reçue par les médecins⁽⁶¹⁾.

2.2.4. Pharmaciens

Les pharmaciens sont parmi les acteurs qui ont le plus contribué au développement du marché des génériques. Dans le système actuel, ils perdent néanmoins tout avantage financier à le faire dès lors que les génériques sont soumis au tarif forfaitaire de responsabilité.

- La mise en place des TFR constitue ainsi un facteur de croissance du marché des génériques lorsqu'elle reste au stade de la menace. En revanche, dès qu'elle

⁵⁹ Les statines et hypolipémiants, les IPP et anti-ulcéreux, les antibiotiques, les antihypertenseurs du système rénine angiotensine, les IEC et sartans ou ARAL (antagonistes de l'angiotensine II) ; le clopidogrel et les antiagrégants plaquettaires.

⁶⁰ Communiqué de presse du Ministère de la santé, 30 décembre 2004. Consultable sur le site http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/31_041230.htm.

⁶¹ Dépêche APM du 26 mai 2008.

est appliquée, elle est susceptible de devenir un frein : les pharmaciens perdent leur marge incitative à la délivrance de génériques, l'exercice du droit de substitution devient alors inutile. La question d'une modification substantielle de l'environnement économique du TFR peut se poser : choisir entre une régulation par les prix (administrés) ou par les remboursements (TFR), les pouvoirs publics ayant à s'assurer que la régulation du marché ne se fasse pas au détriment de l'intérêt du patient.

2.2.5. Patients

L'adhésion des patients est nécessaire au développement du marché des génériques. Certains patients ont encore une certaine méfiance à l'égard des médicaments génériques.

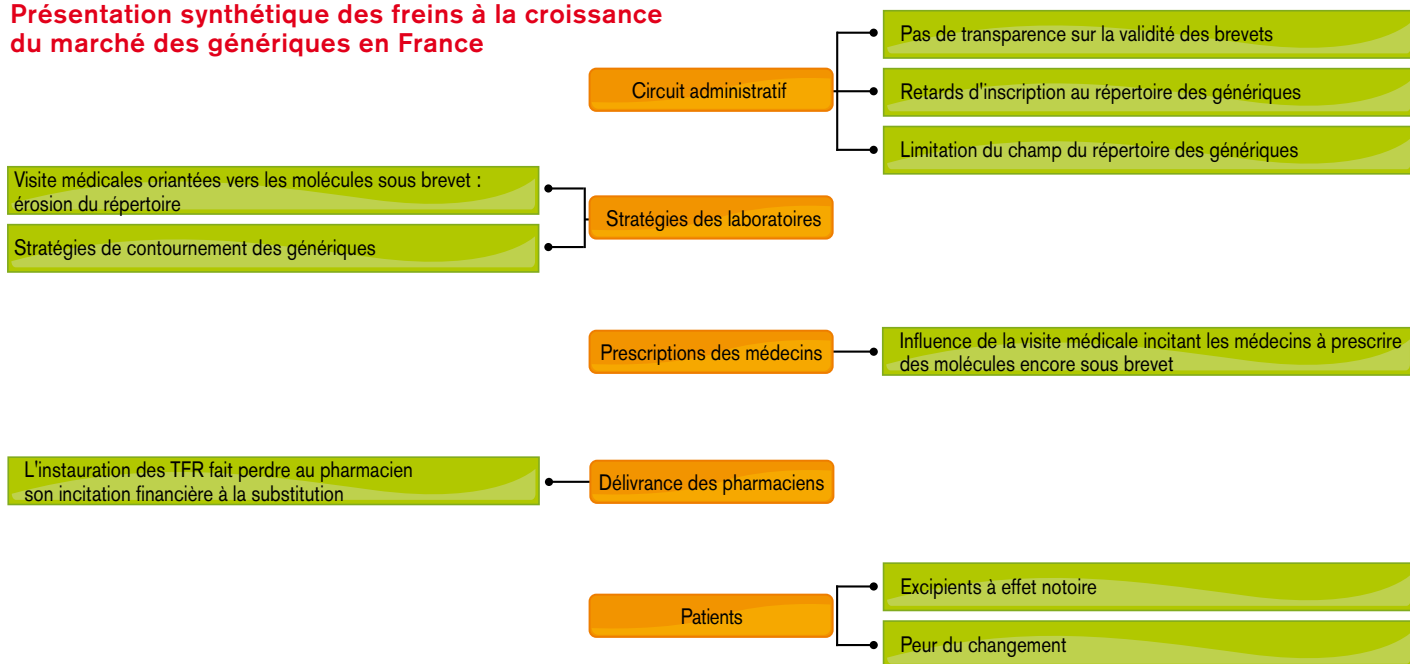
■ **Excipients à effet notable :** les médicaments génériques sont strictement identiques aux médicaments princeps dans leur composition en principe actif, leur forme pharmaceutique et leur dosage. Néanmoins,

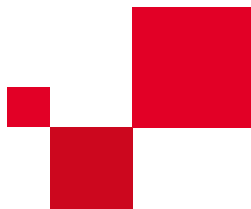
les excipients utilisés peuvent être différents. Certains d'entre eux peuvent avoir des effets « notoires » qui sont susceptibles de modifier la tolérance du générique par le patient, par rapport au médicament princeps qu'il a l'habitude d'utiliser.

■ **Peur du changement :** les médicaments génériques peuvent avoir une forme sensiblement différente du princeps ou un goût différent (toutes les formes orales sont considérées comme une même forme pharmaceutique, mais prendre un comprimé peut être moins bien accepté pour un patient que prendre une gélule ou un sirop par exemple). Enfin, certains patients peuvent être habitués à certaines boîtes et peuvent se montrer opposés à un changement de packaging, notamment les personnes âgées.

Le sondage IFOP, commandité par les laboratoires Sandoz, montre ainsi que 16 % des patients se disent réfractaires aux médicaments génériques. Ce pourcentage monte à 28 % chez les seniors.

Présentation synthétique des freins à la croissance du marché des génériques en France





3. Actions et positionnement de la Mutualité Française pour une politique des génériques ambitieuse

La Mutualité Française a toujours soutenu la politique du développement des génériques moins pour permettre au système de santé de générer des économies que pour lui permettre de financer les coûteuses innovations thérapeutiques.

C'est dans cette perspective qu'elle s'est engagée en faveur du développement des médicaments génériques il y a plus de vingt ans et qu'elle mène des actions concrètes auprès des adhérents mutualistes, des patients et des décideurs politiques, pour convaincre chaque acteur de l'enjeu tant économique que sanitaire des médicaments génériques.

3.1. Actions de la Mutualité Française

Les génériques : histoire d'un engagement

La Mutualité a été pionnière sur la problématique des génériques. Elle a largement contribué, dès les années 1980, à le promouvoir et à souhaiter son utilisation. Au début des années 1980, elle était pratiquement seule à défendre l'intérêt de ces copies de médicaments originaux, dont le brevet était tombé dans le domaine public.

Cet engagement s'est traduit en 1987 par l'édition d'un premier « **Guide des spécialités** » à l'usage des médecins : il présentait une liste de 10 molécules permettant de comparer, à efficacité égale, le prix des médicaments vendus en pharmacie. Ce document, enrichi à chaque nouvelle édition, a provoqué l'hostilité de l'industrie pharmaceutique. Le mouvement mutualiste a été accusé de vouloir « tuer » la recherche sur le médicament en privant les laboratoires du fruit de leurs investissements.

Mais cette accusation n'a pas résisté à l'épreuve du temps. Les États-Unis et le Royaume-Uni, deux pays particulièrement innovants en matière de nouveaux

médicaments, ont montré l'exemple en développant massivement les génériques, contrairement à la France.

En novembre 1996, la Mutualité Française a publié une nouvelle version du « **Guide des spécialités comparables** ».

Lors de son congrès de Paris, en 2000, le mouvement mutualiste a défini la promotion de l'utilisation des génériques comme l'un des trois axes⁶² de travail prioritaire de la politique du médicament.

Il est aujourd'hui satisfait de voir que les actions engagées ont porté leurs fruits et que le générique est bien accepté par la population française⁽⁴²⁾. En effet, ces médicaments, qui répondent aux mêmes critères d'efficacité et de qualité que les médicaments princeps, constituent une **source importante de financement de l'innovation thérapeutique** par les économies qu'ils permettent de réaliser.

Les actions de la Mutualité Française en faveur des médicaments génériques :

La Mutualité Française poursuit donc ses actions tant auprès de ses adhérents mutualistes, que des prescripteurs et des décideurs politiques pour inciter chacun de ces acteurs à s'engager en faveur du développement des génériques.

Ses actions en faveur du développement des génériques consistent notamment à **inciter les adhérents mutualistes à utiliser les médicaments génériques** en les informant sur les avantages économiques de ces médicaments. Elle a ainsi publié deux dépliants à destination des adhérents :

■ Le flash santé « Les médicaments génériques » en janvier 2000, mis à jour en mai 2003 : « Mieux connaître les médicaments génériques », diffusé à 200 000 exemplaires.

⁶² Les deux autres étant le développement du bon usage du médicament et la définition de nouvelles modalités de prise en charge des médicaments.

■ Le dépliant « Bon usage des médicaments : suivez les conseils de la Mutualité Française »⁶³ (près de 17 000 exemplaires diffusés depuis novembre 2006).

Elle œuvre également pour la **prescription en dénomination commune internationale**, le vrai nom du médicament qui est un des leviers de la prescription et de la délivrance de génériques. La Mutualité Française a ainsi exprimé, lors du Congrès de Paris en juin 2000, son attachement au développement de la prescription en DCI. Dès 2002, elle a publié des outils de communication pour promouvoir la DCI :

■ Une fiche santé destinée au grand public intitulée : « La DCI, du nouveau sur votre ordonnance ».

■ Un document à destination des professionnels de santé « la DCI des 100 médicaments les plus prescrits », véritable outil pratique d'aide à la prescription.

Plus récemment, une campagne nationale de promotion de la prescription en DCI a été conduite, en partenariat avec l'UFC Que Choisir et la revue Prescrire, dès octobre 2005. Plusieurs fiches présentant les avantages de la prescription en DCI ont ainsi été publiées dans les revues mutualistes à plusieurs dizaines de milliers d'exemplaires.

À ce jour, quatre fiches ont été publiées⁶⁴ :

- Connaître la DCI limite les risques d'allergie ;
- Connaître la DCI diminue les risques de surdosages ;
- Connaître la DCI c'est savoir ce que contient un médicament ;
- Connaître la DCI : pour voyager sereinement.

■ Le flash santé « Mieux connaître la DCI, le vrai nom du médicament » , diffusé à 42 000 exemplaires.

Dans le cadre de cet engagement fort en faveur de la prescription en DCI, des **tableaux de bord de la prescription en DCI**, élaborés à partir des données

d'IMS Heath, sont publiés chaque trimestre⁶⁵. Les principales informations à retenir sont les suivantes :

■ Sur la dernière année mobile disponible (mars 2007 à février 2008), les médecins ont prescrit 11,3 % de leurs lignes de prescription en DCI. Ce sont les médecins généralistes qui prescrivent le plus en DCI (12,4 % contre 5 % chez les spécialistes).

■ On observe une importante disparité du taux de prescription en DCI selon les régions.

■ On observe enfin une corrélation entre la prescription en DCI et la délivrance de génériques.

Plus récemment, dans le cadre de **l'enquête sectorielle sur la concurrence dans l'industrie pharmaceutique** menée par la DG concurrence de la Commission européenne, la Mutualité Française a fait part de son analyse sur les éléments qui freinent le développement des médicaments génériques. Cette enquête vise à identifier s'il existe des pratiques anti-concurrentielles qui freinent l'innovation thérapeutique et retardent l'accès des médicaments génériques au marché. La Commission considère⁽⁴³⁾ que « *des éléments indiquent l'existence de pratiques commerciales de la part de fournisseurs pharmaceutiques, y compris, particulièrement, l'obtention de brevets ou leur exercice, qui pourraient servir non à protéger l'innovation, mais à empêcher la concurrence provenant des médicaments innovants et/ou génériques* »

La Commission devrait publier un rapport intermédiaire sur l'enquête à l'automne 2008 et les résultats définitifs au printemps 2009.

3.2. Positionnement de la Mutualité Française

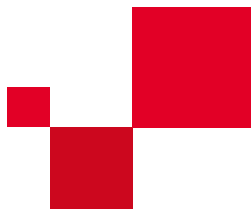
Les mutuelles protègent 38 millions de personnes et ont remboursé en 2007 près de 101 €⁽¹⁷⁾ par personne protégée au titre des médicaments. Les dépenses de

⁶³ Ce dépliant est présenté en Annexe 2.

⁶⁴ Ces fiches sont présentées en Annexe 3.

⁶⁵ Quelques résultats sont présentés en annexe 4.

Une version complète de ces tableaux de bord est accessible sur Internet : http://www.mutualite.fr/partenaires_de_sante.



médicaments constituent ainsi leur premier poste de remboursement, avec un total de 4 milliards d'euros remboursés en 2006.

La Mutualité Française a donc été amenée à développer une politique du médicament active centrée sur la qualité et l'utilité qui vise à promouvoir le bon usage du médicament au meilleur coût. Dans cette perspective, elle s'est toujours positionnée en faveur du développement des médicaments génériques qui offrent une qualité de soins équivalente aux princeps mais à un coût inférieur. Elle milite également pour que l'organisation du système de santé permette un financement équitable de ses acteurs et optimise ainsi le fonctionnement de la solidarité et le service rendu aux patients.

3.2.1. Les politiques publiques doivent faciliter la mise à disposition rapide de médicaments génériques valorisés au meilleur prix pour le patient

■ Les éléments qui facilitent l'accès au marché des médicaments génériques ne doivent pas être remis en cause à l'avenir.

► **Plus grande visibilité sur les dates d'expiration des brevets** des médicaments de référence. Elle propose qu'une base de données publique sur les dates d'expiration des médicaments soit créée et mise à jour par le CEPS. Les entreprises exploitant des médicaments sous brevet seraient appelées à communiquer systématiquement au CEPS la date d'expiration du brevet de chaque médicament pour lequel une inscription sur la liste des médicaments remboursables et/ou agréés aux collectivités serait sollicitée.

► **Élargissement du répertoire des groupes génériques aux médicaments sans spécialité de référence** (paracétamol et Aspirine[®]) : cette possibilité réglementaire ouverte par la Loi DDAC du 26 février 2007 n'a pas encore été appliquée. À titre d'information, près de 280 millions de boîtes

de paracétamol ont été prescrites en 2006 pour un chiffre d'affaires généré de près de 500 millions d'euros. Par ailleurs, le paracétamol constitue la première molécule remboursée par les mutuelles⁽¹⁷⁾ (93 millions d'euros remboursés en 2007).

► **Maintien de l'inscription accélérée sur le répertoire des génériques de l'Afssaps avant commercialisation** : introduite par la loi de financement pour 2004⁽⁴⁴⁾ cette disposition permet aux pharmaciens de commencer à substituer dès la commercialisation du générique, c'est à dire dès la chute du brevet du princeps. Le maintien de l'inscription accélérée est donc essentiel. Or elle a failli être remise en cause dans le cadre du PLFSS pour 2007. Un amendement⁶⁶ a en effet été préparé en octobre 2006 par des députés pour introduire une disposition remettant en cause l'inscription accélérée des génériques sur le répertoire en obligeant les génériqueurs à demander aux laboratoires princeps la date de validité de leurs brevets. Les laboratoires princeps disposant d'un délai de trois mois pour répondre. Cet amendement n'a finalement pas été déposé.

■ La régulation administrative du prix :

► **Baisser le prix des médicaments génériques** : Plusieurs éléments entrent dans la fixation du prix public des médicaments génériques. Les deux principaux facteurs sur lesquels il existe encore une marge de manœuvre importante pour les payeurs (AMO, AMC⁶⁷, Patients) sont le prix fabricant hors taxe du médicament générique et la marge du pharmacien.

1. Le premier est déterminé en fonction du prix fabricant hors taxe du médicament princeps, lui même valorisé en fonction de la valeur ajoutée thérapeutique du médicament et du prix des alternatives. **Une réflexion peut être engagée sur l'opportunité de rémunérer les médicaments génériques sur la base de leur coût de revient.**

⁶⁶ Un amendement au PLFSS en préparation pour éviter la violation du brevet principal du princeps par des génériques, Dépêche APM du 11 octobre 2006.

⁶⁷ Assurance Maladie Complémentaire.

2. Le second se compose de la marge préférentielle (marge égale à la marge du princeps), des remises et ristournes et de la captation de la marge grossiste dans le cas de la vente directe. Les marges arrière ont été basculées en marges avant depuis début janvier 2008. Le taux des remises et ristournes pour les médicaments génériques a ainsi été porté de 10,74 % du PFHT à 17 % du PFHT. Les marges arrière constituaient un instrument de déconnection du prix facial et du prix réel du médicament. D'une manière générale, la Mutualité est fermement opposée aux systèmes qui déconnectent le prix facial (celui auquel est vendu le médicament) du prix réel du médicament.

► **Choisir entre la régulation par le prix administré et la régulation par la prise en charge :** dès lors que les organismes payeurs définissent leur niveau de responsabilité pour une molécule et un groupe générique, est-il vraiment nécessaire de maintenir un système administratif du prix ?

■ La Mutualité Française est favorable à la **création d'un répertoire des équivalents thérapeutiques**, par l'Afssaps et l'assurance maladie, ce qui viserait à faciliter le développement du marché des médicaments génériques en permettant aux médecins d'identifier les équivalents thérapeutiques qui, à efficacité égale, engagent une dépense moins importante pour la collectivité et le patient.

■ **Assujettir les biosimilaires** (génériques des médicaments biologiques) **aux mêmes règles que les génériques**, notamment en permettant leur intégration dans le champ des médicaments substituables par les pharmaciens.

■ La Mutualité Française a aussi appelé à la vigilance concernant les **dispositions relatives à la propriété intellectuelle** dans le cadre de la transposition de la directive 2004/48/CE en droit interne. Elle a souligné que la « **notion d'atteinte imminente** » aux droits conférés par les brevets ne devait pas entraver le

développement d'un marché qui va s'ouvrir dans les prochaines années à d'importants blockbusters et qu'il conviendrait de veiller à maintenir le même niveau de preuve entre la directive et la loi pour caractériser l'atteinte imminente.

3.2.2. Les stratégies de contournement des génériques doivent être identifiées comme telles

■ **Observer avec vigilance et identifier les stratégies de contournement des génériques :**

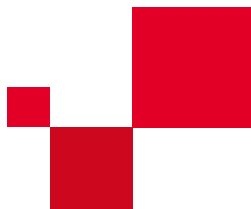
les laboratoires qui mettent sur le marché, peu avant l'expiration du brevet d'un de leurs médicaments, un médicament chimiquement très proche incitent les médecins à prescrire ce « nouveau » médicament et détournent ainsi les prescriptions d'un médicament bientôt générique vers un médicament encore protégé (ex: oméprazole/ésoméprazole, cétirizine/lévocétirizine...).

Dans le cadre de **l'expérimentation Babusiaux** relative à l'accès aux codes CIP des médicaments par les complémentaires, la Mutualité Française a lancé en juin 2007 une expérimentation avec plusieurs mutuelles, via les pharmacies mutualistes. Cette expérimentation, qui permet d'accéder aux données de santé, a comme objectif d'analyser de manière anonyme la consommation pharmaceutique des adhérents mutualistes **de façon à améliorer la qualité des soins et générer des économies**. Grâce à ces informations, les mutuelles pourront, à terme, optimiser leur prestation de pharmacie en fonction de critères de qualité et ne plus être des payeurs aveugles.

L'un des trois axes testés concerne les molécules de contournement des génériques. Cela consiste à rembourser le médicament relevant d'une stratégie de contournement au prix du générique contourné.

3.2.3. Deux leviers doivent être utilisés : la prescription en DCI et l'incitation à prescrire dans le cadre du répertoire des groupes génériques

■ La promotion de la prescription en DCI : La plupart des médicaments prescrits en DCI concernent des molécules du répertoire des groupes génériques



publié par l'Afssaps, et une fois la prescription libellée en DCI, la délivrance de générique est plus facile pour le pharmacien car mieux acceptée et plus claire pour le patient. Délivrance des génériques et prescription en DCI sont ainsi nettement corrélées⁶⁸. Il convient donc d'inciter les médecins à prescrire davantage en DCI et les patients à utiliser la DCI.

Plusieurs actions permettraient de développer la prescription en DCI :

- ▶ Faciliter la prescription en DCI avec **les logiciels d'aide à la prescription et les bases de données médicamenteuses**.
- ▶ Donner de la **visibilité sur les pratiques** de la prescription en DCI, notamment à travers la publication des tableaux de bord sur la prescription en DCI, mais, également, en publiant prochainement **une étude de comparaison internationale de la prescription en DCI**.
- ▶ **Créer une base publique sur les médicaments**, destinée notamment à faciliter la prescription en DCI. Cette base de données comprendrait la DCI des médicaments, mais également les données relatives à l'autorisation de mise sur le marché, au service médical rendu, à la situation au regard du remboursement, au prix public, au coût moyen de traitement et à l'existence de génériques.

■ **L'incitation des médecins à prescrire dans le cadre du répertoire des groupes génériques peut être obtenue par :**

- ▶ La **fixation d'objectifs quantifiés de prescription dans le répertoire** (proposé également par le HCAAM).
- ▶ La création d'un **guide des équivalents thérapeutiques** : pour faciliter la prescription de médicaments génériques, il est indispensable d'informer les médecins et de mettre à leur disposition, outre le répertoire des génériques, un outil complémentaire correspondant à un répertoire des équivalents thérapeutiques.

L'objectif de ce répertoire serait de constituer un outil de régulation médico-économique qui permettrait au médecin de prescrire, à efficacité thérapeutique égale, de façon plus économique pour la collectivité et pour les ménages.

Une étude récente de la CNAMTS⁽¹⁾ montre que 85 % de la croissance des dépenses de médicaments entre 2006 et 2007 est due aux nouveaux médicaments (commercialisés depuis moins de 3 ans). L'étude montre également que « 45 % de ces dépenses supplémentaires concernent des molécules qui ne présentent pas ou peu d'amélioration du service médical rendu (ASMR 4 ou 5) par rapport à l'arsenal thérapeutique existant ».

⁶⁸ Le Baromètre de la prescription en DCI publié par la Mutualité Française est accessible sur www.mutualite.fr, rubrique « Partenaires de santé/La politique du médicament ».

La CNAMTS ajoute que « ces nouveaux produits se substituent en partie aux produits existants mais induisent également de nouvelles prescriptions et donc des dépenses supplémentaires. Ils témoignent d'une tendance particulièrement marquée en France : le report des prescriptions vers les médicaments les plus récents au détriment des molécules les plus anciennes et souvent génériques. »

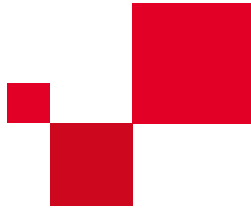
Le guide des équivalents thérapeutiques aurait pour intérêt de lister par classe thérapeutique les médicaments princeps, les médicaments génériques et les médicaments très proches d'un point de vue thérapeutique des médicaments princeps mais qui ne sont pas génériques, avec des informations administratives de base telles que leur situation au regard du remboursement, leur coût de traitement moyen et leur prix public.

La réalisation d'un tel répertoire nécessiterait une collaboration étroite entre l'Afssaps, l'assurance maladie et la HAS. Ce répertoire se substituerait au guide des équivalents thérapeutiques de la CNAMTS.

3.2.4. Il faut garantir l'efficacité du circuit de délivrance des médicaments génériques

■ **Observer avec vigilance les conséquences des nouvelles dispositions relatives aux marges des pharmaciens.** Le principe général de ces dispositions, applicables à compter du 5 janvier 2008, est de compenser la suppression des marges arrière par une augmentation du taux maximum de remises et ristournes dont peut bénéficier le pharmacien et par la légalisation de la captation de la marge grossiste par le pharmacien dans le cas de la vente directe. Ces nouvelles dispositions appellent plusieurs remarques :

- ▶ L'augmentation du taux de remises et ristournes de 10,74 % à 17 % ne permet pas de compenser intégralement la perte de marge du pharmacien due à la suppression des 15 % de marges arrière. Toutefois, le taux de 17 % s'appliquera à **une assiette plus large de médicaments** puisque tous les médicaments sous TFR (y compris les princeps) seront concernés alors que seuls les génériques étaient concernés par le taux de 10,74 %. **La rémunération des pharmaciens va donc diminuer sur les médicaments génériques mais augmentera sur les autres médicaments.**
- ▶ La captation par le pharmacien de la marge grossiste dans le cas de la vente directe, déjà pratiquée, est **légalisée et s'applique à l'ensemble des médicaments remboursables** (pas uniquement aux médicaments génériques). Il conviendra d'observer les conséquences de cette mesure sur l'activité des grossistes-répartiteurs.
- ▶ Ces dispositions **ne permettent pas, a priori, de répercuter la totalité des marges arrière perçues par les pharmaciens** (en supplément de leurs marges légales et de leurs remises) **sur le prix final du médicament.** En fait, une partie des marges arrière sera passée en marge avant via l'augmentation du taux des remises et restera donc au bénéfice du pharmacien. Des baisses de prix ont néanmoins été publiées sur les génériques. Le manque de données précises sur les montants des marges arrière rend difficile une évaluation de la réalité de l'impact de ces mesures sur le prix final du médicament.



■ **Appliquer les TFR:** Les économies générées par l'application des TFR au bénéfice de l'assurance maladie obligatoire et complémentaire ne se sont pas traduites par des surcoûts pour les patients dans la mesure où les prix des génériques comme des princeps se sont alignés sur les TFR. On ne peut donc qu'être favorable à ce mécanisme qui permet de rembourser les mêmes molécules aux mêmes prix. Il n'est en revanche pas souhaitable qu'il se traduise par une incitation négative à la vente de génériques pour les pharmaciens.

3.2.5. L'acceptation des génériques par les patients doit être facilitée

■ **Le dispositif « Tiers payant contre génériques »:** Ce dispositif a montré son efficacité car il a permis d'augmenter significativement et rapidement le taux de pénétration des génériques dans les départements où il a été mis en place. Néanmoins, la mise en place de ce dispositif doit s'accompagner d'une information des patients, notamment pour dissiper leurs craintes face aux génériques (excipients à effet notoire par exemple).

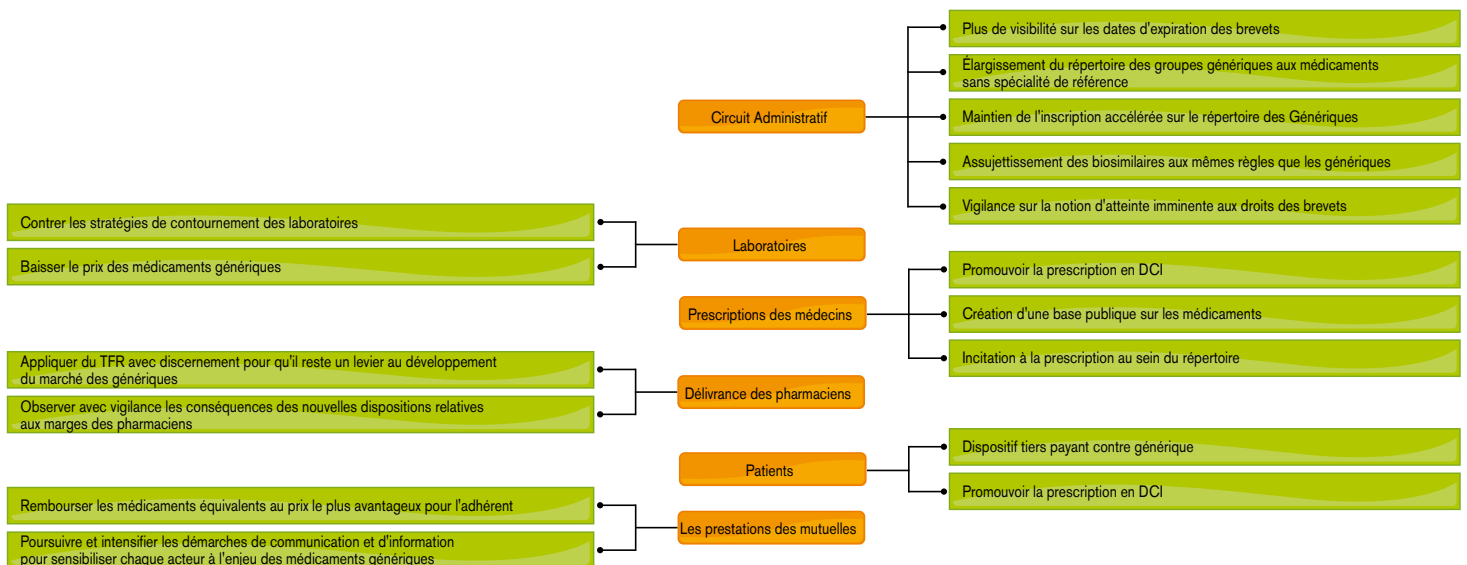
■ **La promotion de l'utilisation de la DCI:** les exemples étrangers montrent que l'habitude des patients au nom de marque n'est pas inéluctable. La promotion de la DCI et ses conséquences en terme de santé publique et de bon usage concerne aussi les patients.

3.2.6. Les mutuelles poursuivront leur engagement en faveur des médicaments génériques

■ Les mutuelles souhaitent pouvoir proposer à leurs adhérents des garanties leur permettant de **rembourser les médicaments équivalents au meilleur prix**. Une évolution de la législation sur les contrats responsables pourrait être nécessaire.

■ Les mutuelles vont poursuivre leurs **actions de communication et d'information** auprès de leurs adhérents et des professionnels de santé pour les sensibiliser à l'enjeu des médicaments génériques et de la prescription en DCI.

Présentation synthétique du positionnement de la Mutualité Française sur les éléments de croissance du marché des génériques en France



Conclusion

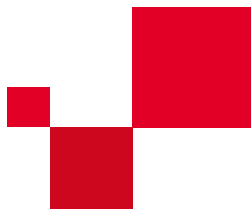
Le développement des médicaments génériques constitue, par les économies qu'il permet de générer à qualité de soins égale, une source importante de financement de l'innovation thérapeutique. Le taux de pénétration des médicaments génériques dans le répertoire ne cesse de croître grâce à la mobilisation des pharmaciens et plus récemment à la responsabilisation financière des patients à travers le dispositif « tiers payant contre génériques ».

L'enjeu de ces prochaines années sera d'abord, au-delà de l'augmentation du taux de pénétration des génériques dans le répertoire, l'élargissement du répertoire et la lutte contre les stratégies de contournement des génériques, notamment par une incitation des médecins à prescrire dans le cadre du répertoire.

La Mutualité Française est engagée depuis plus de 20 ans dans une politique des génériques ambitieuse.

Elle poursuivra son engagement en faveur du développement du marché des génériques auprès de ses adhérents en les informant sur les avantages économiques des médicaments génériques, sans perte de chance pour la santé, et auprès des médecins en les incitant à prescrire dans le cadre du répertoire des génériques et en Dénomination commune internationale. Elle sera également particulièrement attentive à ce qu'aucune disposition législative ou réglementaire ne vienne freiner le développement des génériques en France.

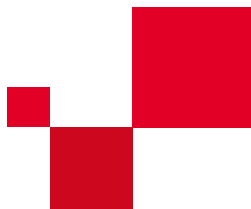
Enfin, à l'instar des pays étrangers, peut-être faudra-t-il ouvrir en France le débat sur le mode de régulation du médicament, notamment, dès lors qu'il est générique. Les financeurs doivent faire les choix de leurs engagements financiers. Le patient doit disposer des éléments lui permettant d'accéder aux traitements les plus adaptés au meilleur prix.



BIBLIOGRAPHIE

- (1) *Dépenses de médicaments en 2007 : quels sont les principaux moteurs de la croissance ?* CNAMTS, mars 2008.
- (2) *Loi n° 90-510 du 25 juin 1990 tendant à rendre identique, pour les médicaments et les autres produits, la durée effective de la protection assurée par les brevets*, JORF du 27 juin 1990.
- (3) *Règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil, du 18 juin 1992, concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments*, JOCE n° L 182 du 2 juillet 1992.
- (4) *Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament*, JORF du 27 février 2007.
- (5) *Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie*, JORF du 17 août 2004.
- (6) *Décret n° 2001-768 du 27 août 2001 relatif à la procédure applicable aux spécialités génériques et modifiant le Code de la Santé publique et le Code de la Sécurité sociale*, JORF du 31 août 2001.
- (7) *Rapport annuel 2006, Afssaps. Téléchargeable sur le site <http://afssaps.sante.fr/html/5/indrap.htm>.*
- (8) *Contrôles en laboratoire des génériques, conclusions générales de 7 années de contrôle, Direction des laboratoires et des contrôles, Afssaps, 26 juillet 2006. Téléchargeable sur le site http://afssaps.sante.fr/pdf/5/rapport_control_laboratoire_generiques.pdf.*
- (9) *Répertoire conventionnel des génériques au 30 juin 2007 (utilisé pour le second semestre 2007)*, CNAMTS.
- (10) *Le marché des médicaments génériques à l'horizon 2008 et son impact sur les dépenses de l'assurance maladie : les leçons d'un modèle de prévision*, Claude LE PEN, Anne MOREAU, mai 2004.
- (11) *Base de données des CCP français, CD ROM édité par Droit & Pharmacie, 2004.*
- (12) *Législation Professionnelle, Industrie du médicament, 2006, Editions de la Santé.*
- (13) *Loi n° 2006-1640 du 21 décembre 2006 de financement de la Sécurité sociale pour 2007*, JORF n° 296 du 22 décembre 2006, article 57.
- (14) *Décision n° 2006-544 DC du 14 décembre 2006 (Loi de financement de la Sécurité sociale pour 2007).*
- (15) *L'avenant à l'accord-cadre CEPS/Leem 2006-2009 a été signé le 29 janvier 2007, Information presse du 30 janvier 2007, LEEM.*
- (16) *Rapport d'activité du CEPS 2007, juillet 2008.*
- (17) *Le Médicament, Mémento 2008, Mutualité Française.*
- (18) *Lettre d'orientation du Ministre au président du CEPS, 3 octobre 2006.*
- (19) *Arrêté du 13 mars 1997 pris pour application de l'article L162-17-1 du CSS et relatif au suffixe de la dénomination de fantaisie des spécialités génériques, JORF du 14 mars 2007 modifié par l'arrêté du 13 mars 1997, JORF du 5 avril 1997.*
- (20) *Décret n° 99-486 du 22 juin 1999 relatif aux spécialités génériques et au droit de substitution du pharmacien*, JORF du 12 juin 1999.
- (21) *Loi n° 2002-1487 du 20 décembre 2002 de financement de la Sécurité sociale pour 2003*, JORF du 24 décembre 2002, article 43.
- (22) *Avis sur le médicament, adopté par le Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie, Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie, 29 juin 2006.*

- (23) *Loi n° 2008-3 du 3 janvier 2008 pour le développement de la concurrence au service des consommateurs, JORF le 4 janvier 2008.*
- (24) *Arrêté du 3 mars 2008 modifiant l'arrêté du 4 août 1987 relatif aux prix et aux marges des médicaments remboursables et des vaccins et des allergènes préparés spécialement pour un individu, JORF du 6 mars 2008.*
- (25) *Les Comptes de la Sécurité sociale, résultats 2006, prévisions 2007 et 2008, Rapport Tome 1, septembre 2007.*
- (26) *The Ongoing Regulation of generic Drugs, Richard G. Franck, The New England Journal of Medicines, 15 novembre 2007.*
- (27) *Les perspectives du marché des médicaments génériques en France à l'horizon 2010, Une étude Eurostat, 2006.*
- (28) *Sustaining generic medicines, Markets in Europe, Prof. Dr. Steven Simoens, Sandra De Coster, avril 2006.*
- (29) *Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information project, United-Kingdom, June 2007, Commissioned by European Commission, Health and Consumer Protection Directorate-General and the Austrian Ministry of Health, Family and Youth.*
- (30) *Who benefit from generics ?, IMS Health, avril 2007.*
- (31) *Avis de la Commission de la transparence des 18 décembre 2002 et 20 juillet 2005 (spécialité XYZALL), disponibles sur le site Internet de la Haute Autorité de santé <http://www.has-sante.fr>.*
- (32) *Arrêté du 4 décembre 1998 portant approbation de la Convention nationale des médecins généralistes, JORF du 5 décembre 1998.*
- (33) *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, JORF du 2 octobre 2002.*
- (34) *Fixation et régulation des prix des médicaments en France, Nathalie Grandfils, Revue des Affaires sociales N° 3-4, juin-décembre 2007.*
- (35) *Arrêté du 23 mars 2006 portant approbation de l'avenant n° 12 à la convention nationale des médecins généralistes et des médecins spécialistes, JORF n° 76 du 30 mars 2006.*
- (36) *Arrêté du 2 mai 2007 portant approbation de l'avenant n° 23 à la convention nationale des médecins généralistes et des médecins spécialistes, JORF du 3 mai 2007.*
- (37) *Point d'information mensuel, 5 juin 2008, CNAMTS.*
- (38) *L'information des médecins généralistes sur le médicament, rapport RM 2007-136P, Igas, septembre 2007.*
- (39) *Impact de la visite médicale sur la prescription du médicament dans le champ conventionnel, Exemple de cinq classes thérapeutiques du champ conventionnel, François Pesty, juillet 2007. Téléchargeable sur <http://puppem.com>*
- (40) *La définition des médicaments génériques entre enjeux thérapeutiques et économiques – l'exemple du marché français des inhibiteurs de la pompe à protons, Etienne Nougez, Revue des Affaires sociales N° 3-4, juin-décembre 2007.*
- (41) *Décision 07-D-09 du 14 mars 2007, relative à des pratiques mises en œuvre par le laboratoire GlaxoSmithKline France*
- (42) *Analyse des résultats de la seconde vague du baromètre exclusif IFOP « Observatoire de l'opinion envers les génériques », demandé par les laboratoires SANDOZ, novembre 2007.*
- (43) *Décision de la Commission du 15 janvier 2008 ouvrant une enquête sur le secteur pharmaceutique conformément à l'article 17 du règlement (CE) n° 1/2003 du Conseil.*
- (44) *Loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la Sécurité sociale pour 2004, JORF du 19 décembre 2003, article 19.*



ANNEXES

Annexe 1 : Article L 5121-1 du Code de la santé publique

On entend par [...]

5°

a) Sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du Code de la Propriété intellectuelle, **spécialité générique** d'une spécialité de référence, celle 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. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. Pour l'application du présent alinéa, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ;

b) **Groupe générique**, le regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont génériques. Toutefois, une spécialité remplissant les conditions pour être une spécialité de référence, qui présente la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et la même forme pharmaceutique qu'une spécialité de référence d'un groupe générique déjà existant, et dont la bioéquivalence avec cette spécialité est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées, peut aussi figurer dans ce groupe générique, à condition que ces deux spécialités soient considérées comme relevant d'une même autorisation de mise sur le marché globale, définie par voie réglementaire. En l'absence de spécialité de référence, un groupe générique peut être constitué de spécialités ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont les caractéristiques en termes de sécurité et d'efficacité sont équivalentes ;

Annexe 2 : Dépliant « Bon usage du médicament: suivez les conseils de la Mutualité Française »

Bon usage du médicament: suivez les conseils de la Mutualité Française !




Les antibiotiques: ils agissent sur les bactéries, pas sur les virus!

Les Français sont les plus gros consommateurs d'antibiotiques en Europe, en particulier les enfants. Pourtant, deux tiers des rhino-pharyngites, angines et bronchites sont d'origine virale et ne nécessitent pas la prescription d'un antibiotique.

Une utilisation excessive des antibiotiques favorise la résistance des bactéries.

Pour lutter contre ce phénomène de résistance, il suffit de:

- respecter strictement la prescription de votre médecin traitant;
- ne pas donner à votre enfant, ni prendre vous-même, un antibiotique sans avis médical.



Apprenez à connaître la DCI (dénomination commune internationale), le vrai nom du médicament

La DCI, c'est la molécule responsable de l'effet thérapeutique du médicament. En général, elle est prévue sur les boîtes des médicaments, génériques ou non, juste en dessous du nom de marque.

Il est à noter qu'il est possible de prendre deux fois le même médicament sans le savoir et donc de réduire les risques liés au surdosage. Elle facilite aussi l'identification des médicaments associés en cas d'allergie. De plus, la DCI est commune aux pays du monde entier. En la connaissant, vous pourrez donc voyager plus sereinement.



Avec la Mutualité Française, LA SANTÉ AVANCE !

Premier mouvement social du pays, la Mutualité Française œuvre à la quasi-totalité des mutuelles saines en France qui protègent plus de 28 millions de personnes.

Depuis toujours, elle se bat pour élever le niveau de protection sociale et améliorer la santé de la population.

Le médicament étant devenu aujourd'hui un véritable enjeu de santé publique, la Mutualité Française se mobilise pour promouvoir son bon usage. Utilisez les antibiotiques à bon escient, faire confiance aux génériques, connaître vos médicaments sous leur Dénomination commune internationale... autant de bonnes habitudes à prendre en suivant les conseils de la Mutualité Française !

Pour en savoir plus, contactez votre mutuelle ou connectez-vous sur www.mutualite.fr

Annexe 3 : Fiches publiées par la Mutualité Française en octobre 2005 présentant les avantages de la DCI

CONNAÎTRE LA DCI LIMITE LES RISQUES D'ALLERGIE

LA DCI, VOTRE MEILLEURE ALLIÉE CONTRE LES RISQUES AUX MÉDICAMENTS

Il faut être sûr de ce que l'on prend. C'est pourquoi, lorsqu'on se soigne, il est important de connaître le vrai nom du médicament, sa composition et ses effets secondaires.

La DCI, dénomination commune internationale, est le vrai nom du médicament.




CONNAÎTRE LA DCI DIMINUE LES RISQUES DE SURDOSAGE

2 FOIS LE MÊME MÉDICAMENT, C'EST UN DANGER

Il est important de connaître le vrai nom du médicament, sa composition et ses effets secondaires.

La DCI, dénomination commune internationale, est le vrai nom du médicament.




CONNAÎTRE LA DCI C'EST SAVOIR CE QU'EST UN MÉDICAMENT

VOTRE PHARMACIEN, VOTRE MÉDECIN VOUS LE PRÉCONISE

Il est important de connaître le vrai nom du médicament, sa composition et ses effets secondaires.

La DCI, dénomination commune internationale, est le vrai nom du médicament.



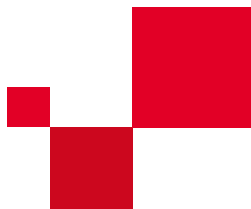

CONNAÎTRE LA DCI POUR VOYAGER SÉRÈNEMENT

EN VOYAGE, OUBLIEZ VOUS PAS LA DCI ?

Il est important de connaître le vrai nom du médicament, sa composition et ses effets secondaires.

La DCI, dénomination commune internationale, est le vrai nom du médicament.



Annexe 4 : Tableaux de bords de la prescription en DCI (mise à jour à février 2008)

Quelques définitions :

Taux de prescription en DCI = Il correspond à la part des lignes de prescriptions des médicaments remboursables en France métropolitaine libellées en Dénomination commune internationale, en ambulatoire.

Taux de prescription en génériques = Il correspond à la part des lignes de prescriptions de médicaments génériques du répertoire remboursables en France

métropolitaine, en ambulatoire. Il peut s'agir aussi bien de prescriptions de génériques sous nom de marque (ex : Lozprem® Gé) ou sous générique DCI (ex : Oméprazole Biogaran®).

Évolution du taux de prescription = L'évolution est calculée en points par rapport à la période précédente (12 mois mobiles ou trimestre).

Taux de prescription en DCI (données annuelles mobiles et trimestrielles)

	Année mobile février 2008 (mars 2007 – février 2008)		Hiver 2008 (décembre 2007 – février 2008)	
	Prescription en DCI	Évolution (points par rapport à l'année précédente)	Prescription en DCI	Évolution (points par rapport au trimestre précédent)
Tous médecins	11,3 %	↗ + 0,8	11,9 %	↗ + 0,9
Médecins généralistes	12,4 %	↗ + 0,8	12,9 %	↗ + 0,9
Spécialistes	5,0 %	↗ + 0,6	5,6 %	↗ + 0,9

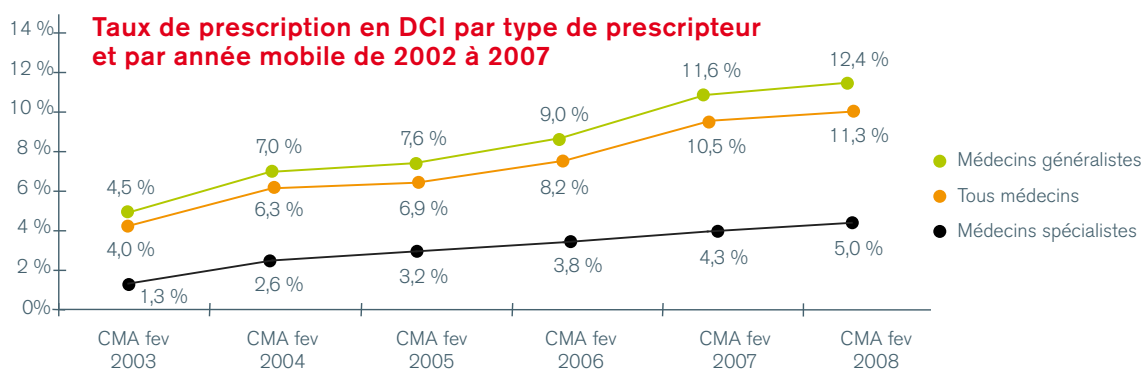
Source : IMS Health, EPPM, février 2008

Les médecins (généralistes et spécialistes) ont moins prescrit sur la dernière année mobile (février 2008) que sur la précédente (-3,7 %) mais ils ont en revanche plus souvent prescrit en DCI (+3,6 %). Le taux de prescription en DCI a ainsi progressé de 0,9 point sur la période pour atteindre 11,9 % sur la dernière année mobile, soit un volume de près de 77 millions de lignes prescrites en DCI.

Les médecins généralistes pratiquent davantage la prescription en DCI que les spécialistes (12,9 % de lignes prescrites en DCI contre 5,6 %). Le graphique

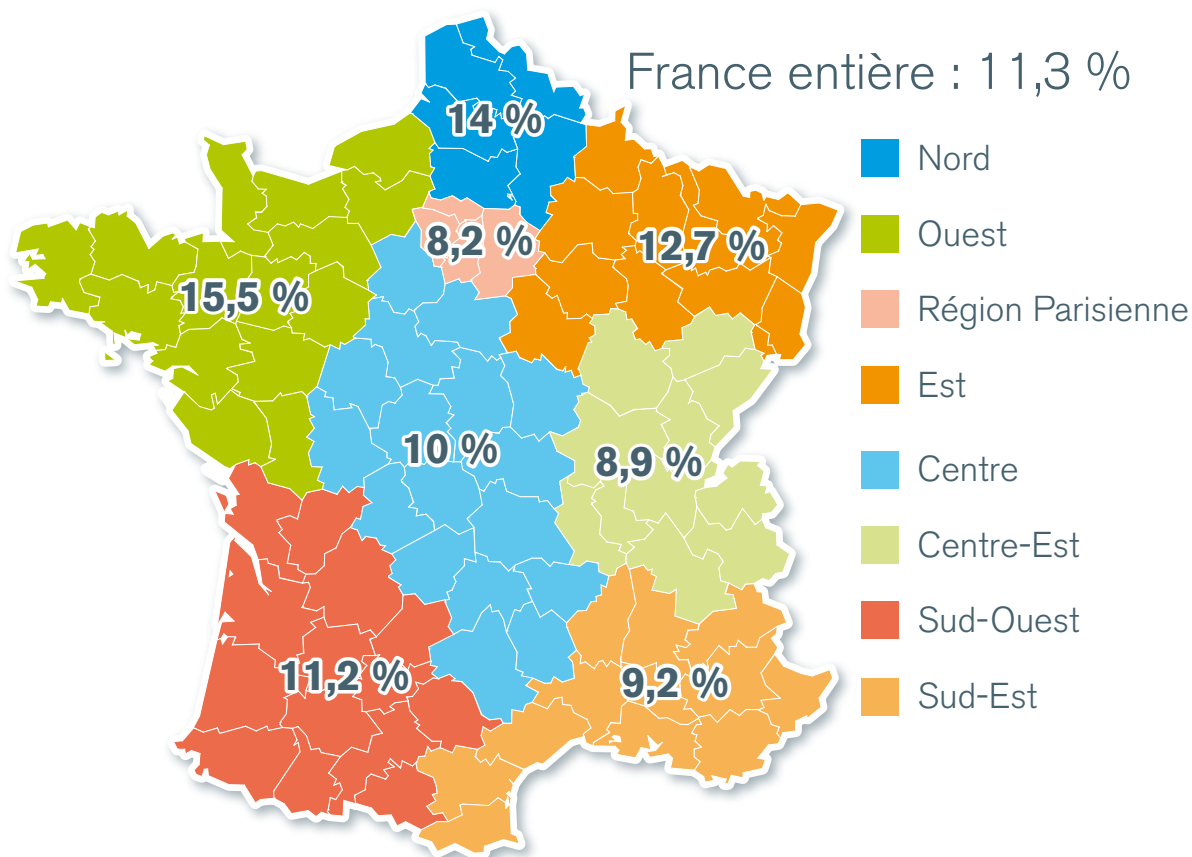
suivant montre que les médecins généralistes restent également les plus dynamiques puisque ce sont eux qui tirent à la hausse la moyenne de prescription en DCI de l'ensemble des médecins.

Le taux de prescription des médecins spécialistes progresse très lentement. Entre l'année mobile à février 2008 et l'année mobile précédente, il a progressé de 0,7 point, ce qui représente près de 500 000 lignes de prescriptions supplémentaires libellées en DCI par les spécialistes.



Prescription en DCI par région

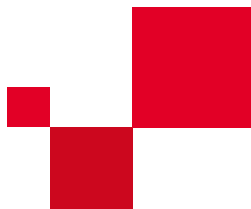
Carte du Taux de prescription en DCI par région (% de lignes prescrites en DCI sur 100 lignes prescrites) Année mobile février 2008



Taux de prescription en génériques (données annuelles mobiles et trimestrielles)

	Année mobile février 2008 (mars 2007 – février 2008)		Hiver 2008 (décembre 2007 – février 2008)	
	Prescription en génériques	Évolution (points)	Prescription en génériques	Évolution (points par rapport au trimestre précédent)
Tous Génériques	3,2 %	→ - 0,1	3,1 %	→ - 0,3
Génériques sous nom de marque	1,5 %	→ - 0,2	1,3 %	→ - 0,2
Génériques sous DCI	1,7 %	→ + 0,0	1,7 %	→ - 0,1

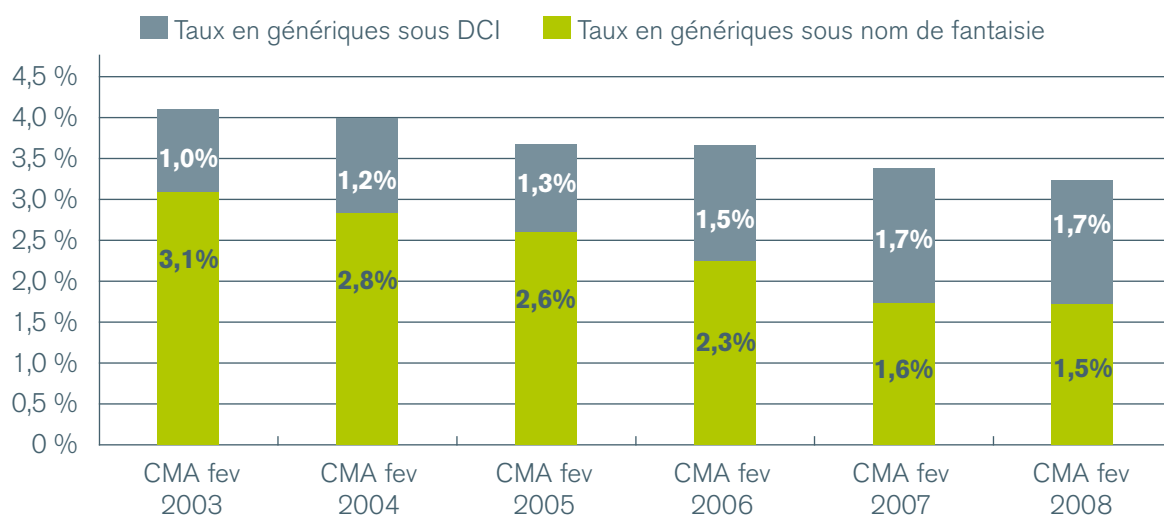
Source : IMS Health, EPPM, février 2008



La prescription en génériques (qui peut se faire sous nom de marque ou en générique DCI) a légèrement diminué pour atteindre 3,2 % des lignes de prescriptions au cours de la dernière année mobile (mars 2007 à

février 2008). La prescription de génériques sous DCI représente plus de la moitié des prescriptions de génériques.

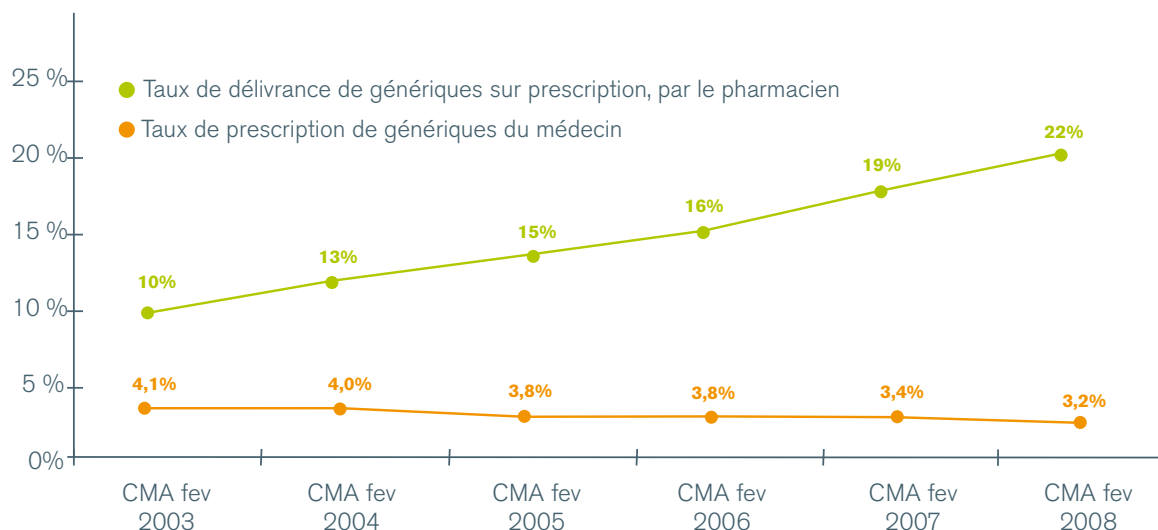
Taux de prescription en génériques en année mobile de 2003 à 2008



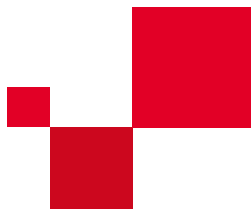
Le graphique suivant montre que malgré le recul régulier du taux de prescription en génériques, on observe une croissance constante du taux de délivrance en

génériques, ce qui montre le rôle déterminant joué par le pharmacien lorsqu'il substitue un générique à la prescription d'un médicament princeps.

Taux de prescription et taux de délivrance de génériques en année mobile de 2003 à 2008







La politique du médicament de la Mutualité Française

La Mutualité Française développe une politique
du médicament centrée sur la qualité et l'utilité, qui vise à :

- promouvoir un **meilleur usage du médicament** ;
- développer **l'utilisation de la DCI** ;
- développer l'usage des médicaments **génériques** ;
- distribuer un **même médicament au même prix** ;
- responsabiliser les adhérents face à **l'automédication** ;
- veiller à ce que le **niveau de prise en charge d'un médicament soit en adéquation avec sa performance scientifique** évaluée par la Haute Autorité de santé.

Depuis plusieurs années, la Mutualité Française
se mobilise ainsi auprès de nombreux acteurs :

- **les adhérents des mutuelles** en les sensibilisant aux différentes thématiques liées au médicament (service médical rendu insuffisant, dénomination commune internationale (DCI), génériques, automédication...);
- **les professionnels de santé**, en les incitant par exemple à prescrire en DCI ;
- **les pouvoirs publics**, en préconisant, par exemple, le déremboursement des médicaments dont le service médical rendu a été reconnu insuffisant ;
- **les autorités européennes** en intervenant dans le processus d'élaboration de la politique européenne du médicament (Collectif Europe et médicament).

L'amélioration de la qualité des soins passe par une allocation des ressources adaptée aux besoins de santé et par une information éclairée des patients.

La Mutualité Française en chiffres

- ▶ La quasi totalité des mutuelles santé (régies par le code de la Mutualité).
- ▶ 38 millions de personnes protégées.
- ▶ 100 000 élus et 55 000 salariés.
- ▶ 2 000 services de soins et d'accompagnement mutualistes.
- ▶ Un poids économique de l'ordre de 20,7 milliards d'euros en 2006 dont 15,3 milliards d'euros en complémentaire santé.
- ▶ Les médicaments représentent 1/3 des dépenses des mutuelles.



www.mutualite.fr

Mutualité Française - 255 rue de Vaugirard - 75015 Paris