

Les études de la Mutualité Française

Rapport 2012 sur les médicaments génériques

> 10 propositions pour restaurer la confiance



Rapport 2012 sur les médicaments génériques

10 propositions pour restaurer la confiance

Mutualité Française, décembre 2012

Sommaire

SOMMAIRE.....	3
TABLE DES GRAPHIQUES ET TABLEAUX	5
RESUME	7
NOTE DE PROBLEMATIQUE.....	8
NOTE METHODOLOGIQUE.....	9
PREMIERE PARTIE : RAPPORT 2012 SUR LES MEDICAMENTS GENERIQUES	11
1. Eléments de contexte : les médicaments génériques	13
1.1. L'environnement réglementaire des médicaments génériques	13
1.1.1. La propriété industrielle du médicament	13
1.1.2. Définition.....	21
1.1.3. Les excipients à effet notoire	22
1.1.4. Autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique	23
1.1.5. Fabrication des médicaments génériques	30
1.1.6. Les dispositifs de contrôle des médicaments génériques	32
1.1.7. Répertoire des groupes génériques	34
1.1.8. Remboursement d'un médicament générique.....	38
1.1.9. Prix d'un médicament générique	40
1.1.10. Dénomination d'un médicament générique	44
1.1.11. Droit de substitution	45
1.1.12. Tarif forfaitaire de responsabilité	46
1.1.13. Règles spécifiques des marges	49
1.2. Le marché des génériques	54
1.2.1. Comparaisons internationales	54
1.2.2. Le marché français des génériques.....	67
1.2.3. Remboursements de génériques par les complémentaires santé	71
1.3. Récapitulatif de l'historique des mesures prises par les pouvoirs publics en faveur des médicaments génériques.....	74
2. Analyse des facteurs impactant le développement des génériques	77
2.1. Les facteurs de croissance du marché	77
2.1.1. Circuit administratif (de l'AMM à la commercialisation).....	77
2.1.2. Les laboratoires génériqueurs	82
2.1.3. Médecins	84
2.1.4. Pharmaciens	88
2.1.5. L'Assurance maladie.....	90
2.2. Les freins au développement des génériques.....	95
2.2.1. Circuit administratif (de l'AMM à la commercialisation).....	95
2.2.2. Stratégies industrielles des laboratoires princeps	97
2.2.3. Médecins	104
2.2.4. Pharmaciens	107
2.2.5. Patients	107
3. Les biosimilaires : un champ des possibles plein de promesses.....	110
3.1. L'environnement réglementaire des biosimilaires	110
3.1.1. Définitions.....	110
3.1.2. Fabrication.....	113
3.1.3. Propriété intellectuelle.....	114
3.1.4. AMM des biosimilaires.....	114
3.1.5. L'extrapolation à d'autres indications.....	117
3.1.6. Dénomination des biosimilaires.....	118
3.1.7. Dispositif de surveillance	119
3.1.8. Prix et remboursement	120
3.1.9. Conditions de prescription et de délivrance.....	121
3.2. Le Marché des biosimilaires.....	123
3.3. Les enjeux des biosimilaires.....	124

DEUXIEME PARTIE : 10 PROPOSITIONS POUR RESTAURER LA CONFIANCE	127
4. Actions de la Mutualité Française.....	129
4.1. Les génériques : histoire d'un engagement.....	129
4.2. Les actions de la Mutualité Française en faveur des médicaments génériques	130
4.3. Positionnement de la Mutualité à travers sa représentation à l'UNOCAM	132
4.4. Positionnement de la Mutualité Française sur les biosimilaires	132
5. Les 10 propositions de la Mutualité Française pour restaurer la confiance.....	134
CONCLUSION	139
BIBLIOGRAPHIE	141
ANNEXES	151

Table des graphiques et tableaux

Schéma récapitulatif du cycle administratif de vie des médicaments	20
Tableau récapitulatif des étapes d'élargissement de la définition du générique.....	22
Comparaison du contenu du dossier de demande d'AMM	25
Schéma illustratif de l'intervalle de bioéquivalence	28
Répartition de la production des médicaments génériques distribués en France par les adhérents du Gemme	31
Exemple des groupes génériques du Mopral®	34
Exemple de groupes génériques créés avant expiration du brevet	36
Dix premières classes thérapeutiques du répertoire des génériques délivrées en officine de ville	37
Taux de remboursement des médicaments en fonction du SMR et de la gravité de la pathologie	38
Cycle de vie du prix des médicaments génériques si à J+18 mois le taux de substitution > 65%	41
Cycle de vie du prix des médicaments génériques si à J+18 mois le taux de substitution < 65%	41
Evolution de l'écart entre le prix du princeps et celui des génériques du prazepam	43
Ecart de prix entre génériques et princeps	43
Différentiel de prix moyen entre génériques et princeps pour les dix groupes les plus prescrits	44
Tableau récapitulatif des objectifs de substitution depuis 2006	45
Tarif forfaitaire de responsabilité pour le groupe Ranitidine 150mg, B/30	46
Part des prescriptions du répertoire soumises à tarif forfaitaire de responsabilité	47
Les vingt premiers groupes sous TFR (en volume prescrit) représentent 11% des prescriptions au sein du répertoire des génériques	48
Barème de marge grossiste sur les médicaments remboursables	50
Barème de marge du pharmacien sur les médicaments remboursables.....	50
Décomposition du prix public TTC d'un médicament remboursable dont le PFHT est de 100 €.....	51
Tableau récapitulatif des composants de la rémunération de l'officine, selon la nature du médicament délivré	53
Part de marché (%) en valeur et en volume des génériques au sein des principaux marchés pharmaceutiques selon IMS Health	54
Tableau comparatif européen des dispositifs d'appel d'offre en ville.....	58
Comparaison européenne des principaux leviers de croissance des médicaments génériques	60
Exemples de pertes de brevet au sein des marchés les plus importants	63
Données de ventes et de remboursement en ville et en France des pertes de brevet citées dans le tableau précédent (2011 en millions d'euros)	64
Comparaison européenne des prix moyens des génériques, pondération par les volumes	65
Tableau comparatif des méthodologies utilisées respectivement par le Gemme et la Cnamts dans leur étude de comparaison européenne des prix des médicaments génériques.....	66
Evolution des économies liées aux génériques entre 2009 et 2011.....	68
Evolution des prescriptions de médicaments hypolipémiants.....	69
Tableaux de synthèse de la part de marché des génériques dans le marché total.....	70
Remboursements de médicaments du répertoire par les complémentaires santé.....	71
Remboursement des complémentaires au sein du répertoire des cinq premiers groupes génériques	71

Remboursement des complémentaires au sein du répertoire des treize premières molécules	72
Remboursement des complémentaires au sein du répertoire selon la couleur de la vignette	73
Tableau récapitulatif de l'historique des mesures prises en faveur des génériques.....	74
Taux de prescription en DCI dans le champ du répertoire des génériques de 2002 à 2011.....	86
Objectifs de prescription dans le répertoire des génériques, nouvelle Convention médicale.....	87
Présentation synthétique des facteurs de croissance du marché des génériques en France.....	94
Nombre d'unités délivrées de lévothyroxine depuis mai 2010	96
Evolution du nombre de jours de traitement de cétirizine et de lévocétirizine prescrits et délivrés entre 2003 et 2011	99
Tableau comparatif des perindopril tert-butylamine et arginine	101
Présentation synthétique des freins à la croissance du marché des génériques en France.....	109
Tableau récapitulatif des biosimilaires autorisés dans l'Union européenne	113
Comparaison du contenu du dossier de demande d'AMM	115
Liste des biosimilaires autorisés en Europe	116
Illustration du principe d'extrapolation des indications thérapeutiques	118
Tableau récapitulatif des dénominations des biosimilaires autorisés en Europe.....	119
Statut des biosimilaires commercialisés en France au regard du prix et du remboursement.....	121
Conditions de prescription et de délivrance des biosimilaires autorisés en Europe	121
Les dix premiers laboratoires mondiaux fabriquant des médicaments issus des biotechnologies.....	123
Ventes des molécules pour lesquelles une offre biosimilaire existe en France	124
Comparaison européenne des taux de prescription en DCI et part de marché des génériques en unités	135
Taux de prescription en DCI par type de prescripteur et par trimestre de 2002 à 2012	160
Taux de prescription en DCI dans le champ du répertoire des génériques de 2002 à 2011.....	162
Répartition des prescriptions selon leur libellé (Printemps 2012)	163

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.

Pendant plusieurs années, le marché des génériques a connu une croissance régulière de ses ventes. Plusieurs facteurs ont contribué à la croissance des génériques. L'évolution de la réglementation en faveur d'une clarification et d'une accélération des conditions d'accès au marché des génériques ou encore d'un élargissement du champ du répertoire a joué un rôle important. 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, on a assisté en 2011 à un recul historique des ventes de génériques en France de 3,1% par rapport à 2010 (1). Plus que jamais les médicaments génériques sont concurrencés par les médicaments dits « de marque » qu'ils soient ou non protégés par des brevets.

Il subsiste 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 encore trop étroit. Ils sont également 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. Enfin, les génériques souffrent d'une véritable crise de confiance de la part des patients, alimentée par certains professionnels de santé.

La Mutualité Française s'est engagée en faveur des médicaments génériques dès la fin des années 80 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 dans la promotion de la prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI) dont l'un des avantages est de faciliter la délivrance de génériques. Elle soutient toutes les mesures qui visent à lutter contre les stratégies de contournement des génériques mises en place par les laboratoires princeps.

Elle souhaite également que la question des biosimilaires soit intégrée dans le champ du débat sur les médicaments génériques. Le développement des biosimilaires constitue un outil majeur destiné à préserver la capacité de notre système de santé à rendre accessible au plus grand nombre les soins les plus performants. Il est de notre responsabilité à tous de réunir toutes les conditions réglementaires, professionnelles et économiques pour permettre aux génériques et aux biosimilaires de tenir leurs promesses pour un système de santé plus efficace et plus responsable.

Les génériques sont des médicaments comme les autres qui appellent aux mêmes règles de vigilance que n'importe quel autre médicament. Il faut cesser les polémiques infondées, et cette diabolisation du générique, purement française, injustifiée et préjudiciable pour l'avenir de notre système de santé. Le développement des génériques ne peut se faire qu'avec l'engagement actif de chaque acteur de la chaîne du médicament. Enfin, il faut construire un environnement réglementaire et économique propice au développement des biosimilaires afin de leur permettre de tenir leurs promesses pour un système de santé plus efficace et plus responsable.

Note de problématique

Les dépenses de médicaments remboursables, prescrits et délivrés en ville ont atteint 26,8 milliards d'euros en 2011(1). Les dépenses du régime obligatoire n'ont pas évolué en 2011, mais leur structure a changé avec une augmentation de la part des dépenses prises en charge à 100%. Ce phénomène s'explique à la fois par une augmentation du nombre de personnes souffrant d'une Affection longue durée (ALD) et par le coût élevé de la prise en charge des patients souffrant de maladies rares ou de spécialités dont les médicaments sont prescrits à l'hôpital mais délivrés en officine (2). Ces dépenses, le plus souvent prises en charge à 100% se sont élevées à 13,01 milliards d'euros en 2011, ce qui représente une augmentation de 5,8% par rapport à 2010. Les besoins de financement de l'innovation ne cessent de croître.

Dans un contexte budgétaire de plus en plus contraint¹, 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. Elle a publié en octobre 2008 un bilan de 25 ans de politique du médicament générique et a formulé ses propositions pour une politique des génériques ambitieuse.

Aujourd'hui, malgré l'augmentation du champ du répertoire des génériques, l'année 2011 a été marquée par un recul des ventes de génériques combiné à une progression des ventes de princeps inscrits au répertoire. Parallèlement, certains acteurs du système de santé nourrissent un climat de défiance à l'égard de la qualité et de la sécurité des médicaments génériques sans qu'aucune de ces allégations ne soit basée sur des faits concrets et scientifiquement validés. Bien au contraire, le système de surveillance des génériques, qui est au moins aussi exigeant que celui des médicaments de référence, n'a jamais permis de révéler une moins bonne qualité des génériques.

La Mutualité Française souhaite aujourd'hui objectiver les faits en publiant un rapport, basé sur une recherche bibliographique approfondie, qui dresse un état des lieux du statut réglementaire des génériques, du droit des brevets à la délivrance par le pharmacien en passant par la fabrication du principe actif et les contrôles de qualité et de sécurité. Ce rapport met également en lumière le rôle des différents acteurs (industrie, médecins, pharmaciens, assurance maladie et patients) dans le développement des génériques. Enfin, la Mutualité Française a souhaité évoquer la situation réglementaire et économique des biosimilaires.

Forte de ces constats, la Mutualité Française formule 10 propositions pour restaurer la confiance des professionnels de santé et des patients dans les médicaments génériques et éviter que les biosimilaires aient à souffrir des mêmes stratégies de dénigrement.

¹ Le déficit de la branche maladie du régime général a atteint 8,6 milliards d'euros en 2011 (Rapport 2012 sur l'application des lois de financement de la Sécurité sociale, Cour des comptes, septembre 2012)

Note méthodologique

- ↪ Le répertoire de référence utilisé par l'observatoire du médicament de la Mutualité Française est celui de la CNAMTS à jour en mai 2012 (utilisé dans le cadre des relations conventionnelles).
- ↪ 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 à jour à juin 2012.
- ↪ Les prix moyens des médicaments génériques ont été calculés groupe générique par groupe générique, conditionnement par conditionnement. 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.

**PREMIERE PARTIE :
RAPPORT 2012 SUR LES MEDICAMENTS GENERIQUES**

1. Eléments de contexte : les médicaments génériques en France

1.1. L'environnement réglementaire des médicaments génériques

1.1.1. La propriété industrielle du médicament

La protection intellectuelle des médicaments relève du champ plus restreint de la législation relative à la protection industrielle dont les règles sont définies par le Code de la Propriété intellectuelle. Les médicaments peuvent être protégés par le droit de la propriété industrielle à plusieurs niveaux :

- la protection commerciale ;
- la protection des données ;
- la protection des dessins ou modèles ;
- la protection des marques.

1.1.1.1. La protection commerciale

a) *Le brevet d'invention*

La protection commerciale de toute invention est permise par le dépôt d'un **brevet d'invention** auprès de l'office national (Institut national de la protection industrielle) ou régional des brevets. Néanmoins, pour être brevetables, les inventions portant sur un produit ou un procédé doivent être des « inventions **nouvelles** impliquant une **activité inventive** et susceptibles **d'application industrielle** (3) ». Le code de la propriété intellectuelle précise ces notions :

- « Une invention est considérée comme nouvelle si elle n'est pas comprise dans l'état de la technique (4). »
- « Une invention est considérée comme impliquant une activité inventive si, pour un homme du métier, elle ne découle pas d'une manière évidente de l'état de la technique (5). »
- « Une invention est considérée comme susceptible d'application industrielle si son objet peut être fabriqué ou utilisé dans tout genre d'industrie, y compris l'agriculture (6). »

Enfin, le code de la propriété intellectuelle prévoit des **exceptions de brevetabilité** et indique notamment que (article L611-16) : « Ne sont pas brevetables les méthodes de traitement chirurgical ou thérapeutique du corps humain ou animal et les méthodes de diagnostic appliquées au corps humain ou animal. Cette disposition ne s'applique pas aux produits, notamment aux substances ou compositions, pour la mise en œuvre d'une de ces méthodes. »

En pratique, dès qu'un laboratoire pharmaceutique identifie une molécule nouvelle, constitutive d'une invention et susceptible d'application industrielle, 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** (7) à compter du dépôt de la demande de brevet, comme pour n'importe quel produit breveté.

Pendant cette période, aucun tiers ne sera en particulier autorisé, sans accord du titulaire du brevet, à fabriquer, utiliser ou vendre l'invention brevetée s'il s'agit d'un produit ou, s'il s'agit d'un procédé, à appliquer le procédé ou vendre des produits obtenus grâce au procédé protégé.

En contrepartie de cette protection commerciale, le titulaire du brevet s'engage à rendre disponible son invention dès l'expiration de la période de protection conférée par le brevet.

Notons qu'un industriel du médicament est amené à déposer plusieurs types de brevets tout au long du cycle de vie du médicament :

- ↳ brevet de produit
- ↳ brevet de procédé de synthèse
- ↳ brevet de formulation et de forme galénique
- ↳ brevet d'association d'utilisation thérapeutique

Au total, un seul médicament peut être protégé par plusieurs dizaines de brevets dont les échéances s'étalent dans le temps.

b) Les exceptions au brevet d'invention

Le code de la propriété intellectuelle prévoit néanmoins quelques exceptions au droit des brevets parmi lesquelles on peut citer :

- ↳ la **licence d'office** (8). Celle-ci permet au ministre chargé de la propriété industrielle de permettre à un tiers non détenteur du brevet d'exploiter celle-ci « lorsque ces produits, ou des produits issus de ces procédés, ou ces méthodes sont mis à la disposition du public en quantité ou qualité insuffisantes ou à des prix anormalement élevés, ou lorsque le brevet est exploité dans des conditions contraires à l'intérêt de la santé publique ou constitutives de pratiques déclarées anticoncurrentielles à la suite d'une décision administrative ou juridictionnelle devenue définitive ».
- ↳ les **actes accomplis à titre expérimental** qui portent sur l'objet de l'invention brevetée (9). Une molécule brevetée peut donc faire l'objet d'essais cliniques avant expiration du brevet qui la protège.
- ↳ la **préparation de médicaments faite extemporanément** et par unité dans les officines de pharmacie, sur ordonnance médicale ; ainsi que les actes concernant les médicaments ainsi préparés (10). Le droit des brevets ne s'applique donc pas aux préparations magistrales.
- ↳ les **études et essais requis en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché** pour un médicament, ainsi que les actes nécessaires à leur réalisation et à l'obtention de l'autorisation (11) (voir partie « Protection des données » ci-après).
- ↳ Les actes nécessaires à l'obtention du **visa de publicité** mentionné à l'article L. 5122-9 du Code de la santé publique (12). En d'autre terme, un génériqueur peut déposer une demande de visa de publicité auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour son générique avant expiration du brevet de la spécialité princeps. Cette disposition a été introduite dans le code de la propriété intellectuelle par l'article 29 de la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Elle a pour objectif d'accélérer la pénétration des génériques dans le répertoire dès expiration du brevet du princeps.

Enfin, le Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) d'octobre 2009 (13) a ouvert aux laboratoires princeps qui le souhaiteraient la possibilité d'accorder à des établissements pharmaceutiques de fabrication sous-traitants, **le droit de commencer à fabriquer un générique avant l'expiration du brevet du princeps et de libérer les lots 48h avant l'expiration du brevet**, de façon à pouvoir livrer les officines dès l'expiration des droits.

Cette décision du CSIS a été intégrée dans l'accord cadre entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament du 25 septembre 2008 tel que modifié par avenants du 26 octobre 2009 et du 7 octobre 2010. L'article 3 bis (cession anticipée de droits) prévoit ainsi que « le titulaire des droits de propriété intellectuelle d'une spécialité de référence peut, [...], accorder, préalablement à l'expiration de ces droits, à un établissement pharmaceutique dûment autorisé et agissant comme sous-traitant [...] les droits suivants :

- ↳ acquérir la matière première en quantité suffisante [...]
- ↳ fabriquer, une spécialité générique, [...] de la spécialité princeps considérée, pour le compte d'un établissement pharmaceutique autorisé à exploiter l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité générique correspondante ;
- ↳ libérer, 48 heures avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle du titulaire des droits de la spécialité princeps, les lots de la spécialité générique ainsi fabriquée aux seules fins de stockage et à l'exclusion de tout autre acte, seul ou conjointement avec l'établissement pharmaceutique exploitant la spécialité générique, pouvant tendre à la commercialisation ou à la délivrance du médicament générique. Les lots ainsi libérés ne pourront être livrés que postérieurement à

l'expiration des droits de propriété intellectuelle relatifs à la spécialité de référence. Le sous-traitant se porte garant, auprès du titulaire des droits de la spécialité de référence, de ce que l'établissement pharmaceutique exploitant la spécialité générique s'abstiendra de tous actes afférents à la commercialisation ou à la délivrance ainsi définis. »

Lorsqu'un laboratoire princeps exerce les droits qui lui sont ainsi accordés, il bénéficie de crédits de remises dont le montant, qui dépend de la portée des autorisations, est fixé d'un commun accord entre l'entreprise et le CEPS.

Cette disposition a répondu à une double volonté : celle de maintenir le plus souvent possible les sites de production en France afin de préserver l'emploi, et celle d'accélérer la commercialisation des génériques en facilitant leur livraison aux officines dès le 1^{er} jour d'expiration du brevet.

Certains laboratoires ont néanmoins exprimé quelques réserves quant à l'application pratique de cette disposition. Elles portent sur le montant des crédits de remises accordés, qui n'est pas connu, sur les réticences des maisons mère assez peu familiarisées avec ce type d'accords et prudentes lorsqu'il s'agit de clauses relatives à la propriété intellectuelle. Enfin, certains laboratoires s'interrogent sur la compatibilité de cette disposition avec le droit de la concurrence et craignent une annulation par la Cour européenne de justice en cas de recours (14).

Enfin, les génériqueurs eux-mêmes ne bénéficient d'aucune incitation à souscrire à ce dispositif ni en termes de coût, ni en terme de rapidité d'accès au marché. Le coût des façonniers est harmonisé au niveau européen. Par ailleurs, les circuits logistiques sont tels qu'un façonnage ailleurs en Europe permet de toutes les façons une livraison des pharmacies dès le matin de l'expiration des brevets.

Malgré ces réticences, quelques accords de licence ont été signés (15) :

- Eli Lilly a signé un contrat de licence avec le façonnier Delpharm (pour Biogaran et Sanofi) en mai 2010 pour le Zyprexa® (olanzapine).
- Merck Sharp & Dohme-Chibret a signé un accord avec le façonnier Favera en juin 2010 pour la production de son anti-asthmatique Singulair® (montélukast) dans une usine d'Angers (16).
- Sanofi et Pfizer ont conclu en septembre 2011, un accord de licence (17) autorisant Sanofi à produire les génériques du Tahor® (atorvastatine) avant l'expiration de ses droits de protection intellectuelle pour une commercialisation dès le premier jour d'expiration du brevet, soit le 7 mai 2012². En juin 2012, les génériques du Tahor® représentaient 55% des ventes d'atorvastatine. Le générique de Sanofi Aventis (atorvastatine Zentiva) arrivait en troisième position derrière les génériques de Mylan et de Biogaran³. L'autogénérique de Pfizer arrivait en cinquième position.

c) Le cas de la brevetabilité de la deuxième application thérapeutique

Si le Code de la propriété intellectuelle (Article L611-11) reconnaît la brevetabilité de la première application d'une substance, la question s'est longtemps posée concernant d'éventuelles applications nouvelles découvertes ultérieurement.

Pour répondre à cette question, la jurisprudence de la Grande chambre des recours de l'Office européen des brevets⁴ (OEB) a étendu cette brevetabilité à la deuxième application thérapeutique d'une molécule déjà connue, ce qui a conduit à la modification de l'article 54 de la Convention sur le brevet européen (18).

Cet article a été transposé dans le droit français par l'article 132 de la loi n°2008-776 du 4 août 2008 de modernisation de l'économie : « Les deuxième et troisième alinéas n'excluent pas la brevetabilité d'une substance ou composition comprise dans l'état de la technique pour la mise en œuvre des

² L'atorvastatine a bénéficié d'une extension de son brevet jusqu'à cette date grâce à l'obtention d'une indication pédiatrique en Europe.

³ Observatoire du médicament de la FNMF, à partir des données IMS Health juin 2012

⁴ Décision du 5 décembre 1984

méthodes visées à l'article L. 611-16, à condition que son utilisation pour l'une quelconque de ces méthodes ne soit pas comprise dans l'état de la technique. »

Concrètement, un laboratoire peut breveter une nouvelle indication thérapeutique pour une substance déjà protégée dès lors qu'il s'agit bien d'une nouveauté.

A l'expiration du brevet de la première application thérapeutique, des médicaments génériques peuvent être commercialisés, mais ne peuvent revendiquer comme indication thérapeutique (dans le résumé des caractéristiques du produit) que celle qui n'est plus protégée par un brevet.

Notons qu'avant 2004, la législation nationale prévoyait qu'un médicament générique ne pouvait être commercialisé que si toutes les indications thérapeutiques du princeps étaient libres de droit. L'article 11 de la directive 2004/27/CE modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain est venu mettre fin à cette situation en précisant : « Pour les autorisations au titre de l'article 10, ne doivent pas être incluses les parties du résumé des caractéristiques du produit d'un médicament de référence renvoyant à des indications ou à des formes de dosage qui étaient encore protégées par le droit des brevets au moment où le médicament générique a été mis sur le marché. »

Il a été transposé en droit français par le 4^{ème} alinéa de l'article L5121-10 du Code de la Santé publique : « Préalablement à cette commercialisation [du médicament génériques], le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité générique informe le directeur général de l'agence des indications, formes pharmaceutiques et dosages de la spécialité de référence pour lesquels les droits de propriété intellectuelle n'ont pas expiré. »

Depuis 2004, les laboratoires princeps ne peuvent donc plus empêcher la commercialisation des médicaments génériques par le dépôt d'un brevet pour une nouvelle indication thérapeutique.

d) Le Certificat complémentaire de protection (CCP)

La période effective de protection commerciale du médicament est en réalité d'environ 10 ans puisque pendant les 20 ans de protection l'invention doit être testée (études cliniques) et autorisée (circuit administratif du médicament) avant de pouvoir être commercialisée. Pour compenser cette réduction de la période effective de protection commerciale du médicament, la France a mis en place, en 1990 (19), 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 la première AMM du médicament (20). En janvier 1993 (21), 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 ».

A 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 (22). 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.

1.1.1.2. 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.

Pour autant, à l'expiration de cette période de protection de 8 ans, le laboratoire princeps dispose d'une exclusivité commerciale de 2 ans supplémentaires, voire de 3 ans si le médicament princeps a bénéficié d'une nouvelle indication thérapeutique apportant un « avantage clinique important » durant les 8 premières années de sa commercialisation. C'est la **règle dite du « 8+2+1 »**.

1.1.1.3. La protection des dessins ou modèles (Livre V du Code de la protection intellectuelle)

En France, les dessins ou modèles peuvent bénéficier d'une double protection : celle relative au droits d'auteur et celle relative au droit des dessins ou modèles.

Le droit relatif aux dessins ou modèles est notamment défini par le règlement (CE) n° 6/2002 du Conseil du 12 décembre 2001 sur les dessins ou modèles communautaires.

Son article 1^{er} en précise le champ d'application, repris par l'article L511-1 du CPI : « Peut être protégée à titre de dessin ou modèle l'apparence d'un produit, ou d'une partie de produit, caractérisée en particulier par ses lignes, ses contours, ses couleurs, sa forme, sa texture ou ses matériaux. Ces caractéristiques peuvent être celles du produit lui-même ou de son ornementation. »

Par ailleurs, l'article 4 du règlement⁵ prévoit que « la protection d'un dessin ou modèle par un dessin ou modèle communautaire n'est assurée que dans la mesure où il est nouveau et présente un caractère individuel. » En outre, le code de la propriété intellectuelle (23) précise que ne peut être protégée « l'apparence dont les caractéristiques sont exclusivement imposées par la fonction technique du produit ».

La protection conférée aux dessins et modèles nationaux ou communautaires est d'une **durée de 5 ans**, à compter de la date de dépôt de la demande, qui peut être prorogée par périodes de cinq ans jusqu'à un maximum de **vingt-cinq ans** (24).

Les industriels du médicament peuvent déposer l'apparence (forme galénique) de leur médicament dès lors qu'elle présente un caractère nouveau et distinctif et à condition qu'elle ne soit pas conditionnée par sa fonction technique.

⁵ Voir également l'article L511-2 du CPI

Notons que l'article 42 de la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé insère l'article L5121-10-3 dans le code de la santé publique. Celui-ci dispose que « le titulaire d'un droit de propriété intellectuelle protégeant l'apparence et la texture des formes pharmaceutiques orales d'une spécialité de référence au sens de l'article L. 5121-1 ne peut interdire que les formes pharmaceutiques orales d'une spécialité générique susceptible d'être substituée à cette spécialité en application de l'article L. 5125-23 présentent une apparence et une texture identiques ou similaires. »

Cette disposition vise à permettre à un génériqueur de copier l'apparence et la texture du médicament princeps, sans pour autant contrevenir au droit de la propriété intellectuelle (voir Première partie – 2.1.1).

1.1.1.4. La protection des marques (Livre VII du CPI)

La marque est définie comme un signe susceptible de représentation graphique servant à distinguer un produit ou un service (25). Il peut s'agir :

- d'une dénomination (ex : nom d'un médicament) ;
- d'un signe sonore ;
- d'un signe figuratif (ex : dessin, logo, forme du produit ou de son conditionnement, dispositions, combinaisons ou nuances de couleurs).

Elle correspond à la combinaison constituée de ce signe, d'un territoire et de produits/services.

Le signe devra être licite, disponible et distinctif pour faire l'objet d'un dépôt valable. A noter que l'article L711-2 du CPI précise qu'un signe ne peut être considéré comme distinctif et ne peut donc constituer une marque, lorsqu'il est constitué exclusivement par la forme imposée par la nature ou la fonction du produit.

La protection juridique conférée par l'enregistrement d'une marque reconnue comme telle est valable pour une durée **de 10 ans renouvelable indéfiniment**. Elle protège son titulaire contre la reproduction, l'usage ou l'apposition de sa marque par tout tiers n'ayant pas d'autorisation accordée par le titulaire. Toute atteinte au droit des marques constitue une contrefaçon (26).

Le droit des marques permet donc aux laboratoires pharmaceutiques de protéger notamment :

- le nom commercial de leur médicament
- les éléments figuratifs relatifs au conditionnement de leur médicament
- la forme de leur produit

Cette protection est possible dès lors qu'il s'agit de signes distinctifs qui ne sont pas imposés par la fonction du produit.

Ces dispositions peuvent néanmoins laisser place à diverses interprétations. Le cas du Lexomil® (bromazépam) qui a opposé les laboratoires ROCHE aux laboratoires IREX jusqu'en 2005 est assez illustratif (27) :

- Le 11 décembre 1985, les laboratoires ROCHE déposent deux marques figuratives pour leur médicament Lexomil® : l'une s'appliquant à la dénomination « baguette » destinée à décrire la forme du comprimé et l'autre pour protéger la forme elle-même du comprimé : « la baguette a 16 mm de long, 5 mm de large, se termine par deux demi-cercles et comporte trois encoches profondes ».
- Le 6 décembre 1995, ces deux marques sont renouvelées.
- A l'expiration du brevet du bromazépam, les laboratoires IREX commercialisent une spécialité générique sous le nom d'Anxyrex®, présentée sous la forme d'un comprimé baguette.
- La société Roche accuse la société IREX de contrefaçon.
- La société IREX considère que la forme du Lexomil® n'a pas de caractère distinctif puisqu'elle est rendue nécessaire par sa fonction technique et qu'en conséquence, elle n'entre pas dans le champ des marques.

- La société ROCHE défend la légitimité de la marque tridimensionnelle de la forme du Lexomil® par le fait que :
 - ↳ la forme du comprimé Lexomil® n'est pas imposée par la fonction du médicament.
 - ↳ la forme du comprimé pouvait être considérée comme distinctive au moment de sa commercialisation puisqu'il n'existait alors aucun autre médicament ayant la même forme. La notoriété acquise par le médicament corroborait également le caractère distinctif de la marque.

Au total, après un jugement de la Cour d'Appel de Paris (2001), de la Cour de Cassation (2004), puis de la Cour d'Appel de Versailles (2005), la validité de la marque a été confirmée au motif que la forme du Lexomil® était distinctive mais non fonctionnelle. Les laboratoires IREX ont dû interrompre la commercialisation de leur médicament générique.

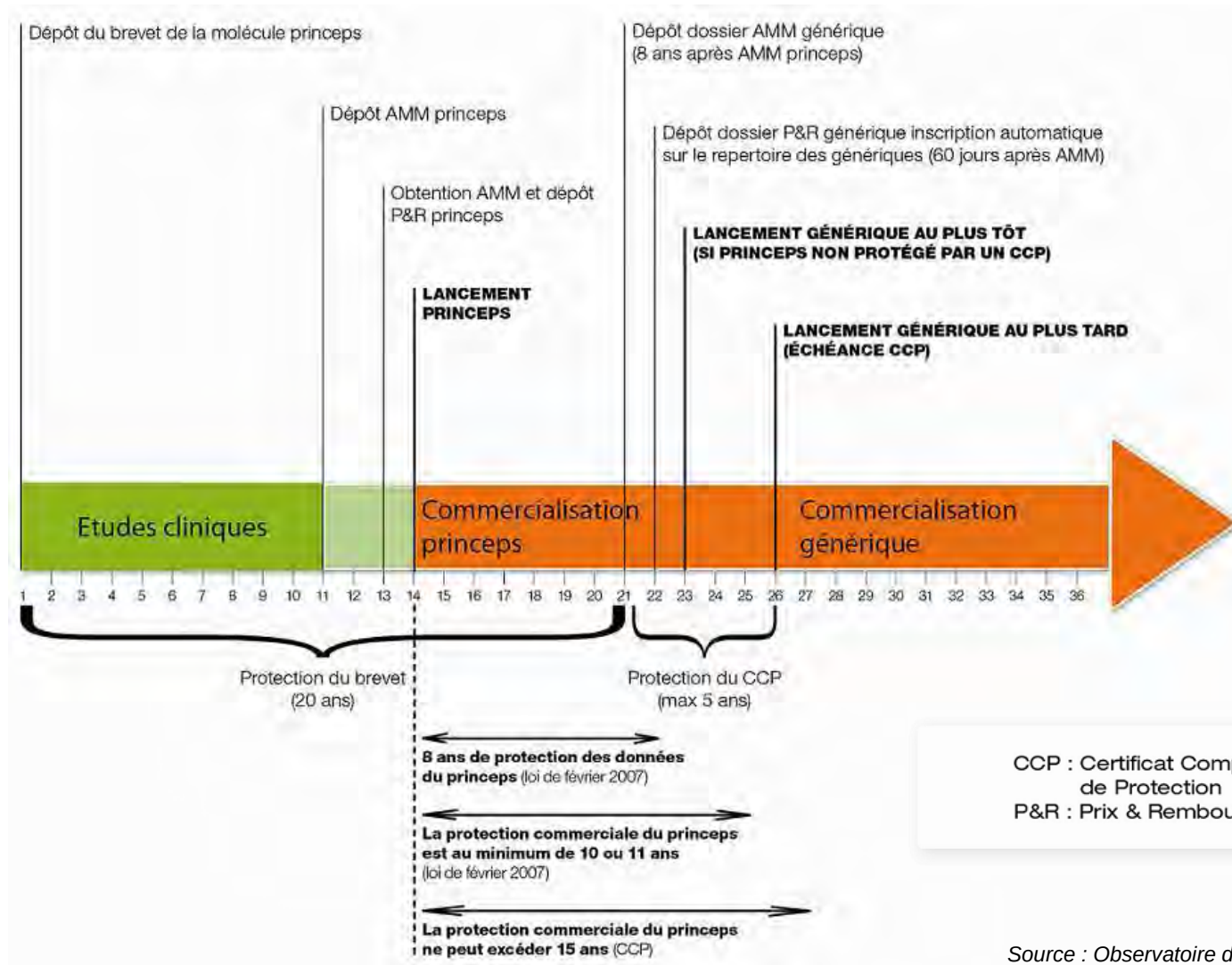
Enfin, il existe des exceptions au droit des marques qui concernent spécifiquement le médicament. Elles ont été posées :

- par le code de la propriété intellectuelle (28) : aucune infraction ne peut être constituée :
 - ↳ lorsqu'un logiciel d'aide à la prescription permet, si le prescripteur le décide, de prescrire en **dénomination commune internationale**, selon les règles de bonne pratique prévues à l'article L. 161-38 du code de la Sécurité sociale ;
 - ↳ en cas d'exercice par un pharmacien de la faculté de **substitution** prévue à l'article L. 5125-23 du code de la santé publique.
- par la jurisprudence : suite à une affaire qui a opposé les laboratoires AstraZeneca et Sandoz concernant l'utilisation, par Sandoz, d'une référence au princeps Mopral® (oméprazole) dans une brochure concernant l'Oméprazole GNR 20mg, la Cour de Cassation a conclu le 7 juillet 2009 que la mention de la marque du princeps dans la brochure du médicament générique ne constituait pas un acte de contrefaçon mais une publicité comparative licite. La jurisprudence a donc établi une exception à l'article L713-2 du Code de la propriété intellectuelle⁶.

Au final, le système de protection industrielle du médicament qui assure une protection commerciale à l'inventeur se compose de plusieurs strates de protection (brevet d'invention, protection des données, protection des dessins ou modèles et protection des marques). Il en résulte un système d'une grande complexité qui peut facilement être instrumentalisé par l'industrie princeps aux dépens des génériqueurs.

⁶ « Sont interdits, sauf autorisation du propriétaire : a) la reproduction, l'usage ou l'apposition d'une marque, même avec l'adjonction de mots tels que : « formule, façon, système, imitation, genre, méthode », ainsi que l'usage d'une marque reproduite, pour des produits ou services identiques à ceux désignés dans l'enregistrement [...] »

Schéma récapitulatif du cycle administratif de vie des médicaments



Source : Observatoire du médicament, FNMF 2012

1.1.2. Définition

La définition du médicament générique a évolué avec le temps⁷. 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 bioéquivalence⁸ 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 pharmaceutique⁹. »

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** (29) 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.

La **loi n°2007-248 du 26 février 2007** (22) 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. »

L'article 49 de la **loi de financement de la Sécurité sociale pour 2009** (30) modifie le b) du 5° de l'article L5121-1 du Code de la santé publique pour étendre l'inscription au répertoire des génériques aux différentes formes galéniques (comprimé, gélule) d'une spécialité FOLM (forme orale à libération modifiée) à condition de respecter l'appartenance à une même catégorie de libération modifiée (prolongée, retardée ou séquentielle). Le terme « quasi-génériques » est utilisé de manière inappropriée pour décrire ces médicaments.

⁷ Une version complète du 5° de l'article L5121-1 du CSP qui donne la définition du médicament générique est présentée en annexe 1.

⁸ 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 »

⁹ Insertion dans le Code de la Sécurité sociale de l'article L 601-6 devenu l'article L5121-1

L'objectif de cet article est d'élargir le champ du répertoire des génériques et donc de l'assiette du droit de substitution des pharmaciens, en leur permettant, par exemple, de substituer un comprimé à libération modifiée par une gélule à libération modifiée. A titre d'exemple, l'Inexium®, inscrit au répertoire des génériques, est disponible sous forme de comprimé gastro-résistant. Si le principe actif de l'Inexium® (ésoméprazole) n'est plus protégé par un brevet, sa forme pharmaceutique l'est encore. Cette disposition a permis à des génériqueurs de commercialiser des génériques FOLM de l'Inexium® sous la forme de gélules gastro-résistantes. En 2011, 11 millions de boîtes d'Inexium® ont ainsi été délivrées contre près de 8 millions de boîtes de spécialités FOLM.

La procédure d'inscription de ces génériques FOLM a été précisée par le décret n°2011-149 du 3 février 2011 publiée au Journal Officiel du 5 février 2011.

Enfin, la **loi de financement de la Sécurité sociale pour 2012** a de nouveau élargi le champ du répertoire des médicaments génériques. Les spécialités pharmaceutiques dont le **principe actif est d'origine végétale ou minérale**, qui présentent la même composition quantitative en principe actif et ont donc une activité thérapeutique équivalente à celle de la spécialité de référence peuvent être inscrits au répertoire des groupes génériques. Les médicaments concernés sont en grande partie non remboursables. Néanmoins, le décret d'application de cette loi n'est pas encore paru. Concrètement, ces médicaments ne peuvent donc toujours pas être inscrits au répertoire des génériques.

Tableau récapitulatif des étapes d'élargissement de la définition du générique

Date du texte	Nature de la modification de définition
1996	Même composition qualitative et quantitative en principe actif, même forme, bioéquivalence, équivalence des formes orales à libération immédiates.
1998	Définition de la notion de groupe générique et de spécialité de référence.
2004	Les dérivés chimiques d'un même principe actif (sels, isomères, esters...) doivent être considérés comme un même principe actif sous conditions.
2007	Possibilité d'inscrire au répertoire des spécialités sans spécialité de référence.
2008	Elargissement du champ du répertoire aux différentes formes galéniques des formes orales à libération modifiées.
2011	Elargissement du champ du répertoire aux spécialités d'origine végétale et minérale.

1.1.3. Les excipients à effet notoire

La composition tant qualitative que quantitative d'un médicament générique doit donc être la même que son médicament de référence. En revanche, les **excipients** utilisés peuvent être différents dès lors que la biodisponibilité du médicament n'est pas remise en cause.

Les excipients sont des substances **sans activité pharmacologique** qui sont incorporées aux médicaments afin de permettre essentiellement leur mise en forme, mais ils peuvent aussi jouer un rôle dans leur absorption ou leur conservation ou leur acceptabilité. 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. Les génériques peuvent donc être différents de leurs princeps en couleur, forme, taille et goût.

Certains excipients sont dits « à effet notoire » lorsque leur présence peut nécessiter des précautions particulières pour certaines catégories de patients (article R5121-1 du Code de la Santé publique).

La liste des excipients à effet notoire est présentée en annexe II du répertoire des groupes génériques (31). Il en existe un peu moins d'une cinquantaine, parmi lesquels on peut citer l'huile d'arachide, l'huile de ricin, l'huile de soja, le fructose, le galactose, le glucose, le potassium, l'huile de sésame, le sodium ou l'amidon de blé.

Tous les médicaments, qu'ils soient princeps ou génériques, sont susceptibles de contenir des excipients à effet notoire (EEN). A titre d'exemple, si l'on s'intéresse aux dénominations communes qui représentent les prescriptions les plus importantes (plus de 15 millions de boîtes prescrites en 2011) du répertoire des génériques et bénéficient de forts taux de substitution (amoxicilline, zolpidem, metformine, amoxicilline/acide clavulanique, oméprazole, alprazolam, zopiclone, furosémide, ibuprofène), plusieurs situations apparaissent :

- 30% des princeps des 36 groupes génériques concernés ne contiennent pas d'EEN. Pour chacun de ces groupes, il existe une offre générique sans EEN.
- Il existe des groupes dont le médicament de référence contient un ou plusieurs EEN mais dont certains génériques n'en contiennent aucun (ex : Amoxicilline 1g comprimé dispersible, furosémide 40mg comprimé sécable, furosémide 20mg/2ml solution injectable en ampoule, ibuprofène 200mg et 400mg comprimé enrobé).
- Il existe des groupes dont le princeps contient plusieurs EEN et les génériques n'en contiennent qu'un (amoxicilline/acide clavulanique 100mg+12,5mg poudre pour suspension buvable, zopiclone 7,5mg comprimé pelliculé sécable).
- Il existe des groupes dont le princeps contient un EEN et les génériques un autre EEN (ex : oméprazole 10mg et 20mg microgranules gastro-résistants en gélule : l'EEN du princeps est le lactose, celui de la plupart des génériques est la saccharose).

Il ressort de cette analyse que l'existence des excipients à effet notoire ne peut être reprochée aux médicaments génériques. Dans bien des cas, les génériqueurs développent des médicaments sans EEN alors que le princeps lui-même en contient.

Enfin, il convient de rappeler que les EEN ne sont pas l'exclusivité des médicaments. Ils peuvent également être présents dans les aliments, les produits cosmétiques (crèmes, shampoings...) et les produits de parapharmacie (dentifrice...). Les personnes qui présentent un risque d'intolérance ou d'allergie à ces substances doivent y prendre garde quotidiennement. Rappelons à cet égard que la présence d'un EEN dans un médicament (princeps ou générique) est systématiquement indiquée sur la notice, ce qui constitue un facteur de transparence. Le répertoire des génériques indique également systématiquement les spécialités princeps et génériques qui en contiennent.

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

Tout médicament, pour pouvoir être commercialisé, doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Pour cela, le demandeur doit déposer un dossier auprès des autorités de santé compétentes, c'est-à-dire l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), dans le cadre d'une procédure nationale, ou l'Agence européenne du médicament (EMA), dans le cadre d'une procédure européenne.

Le format du dossier de demande d'AMM est standardisé au niveau international (Europe, Etats-Unis et Japon), c'est pourquoi on parle de « Common Technical Document » (CTD). Il comporte 5 modules :

- Module 1 : Renseignements administratifs
- Module 2 : Résumé des modules 3, 4 et 5

- Module 3 : Données chimiques et pharmaceutiques relatives à la qualité de la substance active et du produit fini (données physico-chimiques de la substance active, sur la fabrication, le contrôle, le conditionnement et la stabilité de la substance active et du produit fini)
- Module 4 : Données relatives à la sécurité (données toxicologiques sur la base de rapports non cliniques)
- Module 5 : Données relatives à l'efficacité du médicament à partir des résultats des études cliniques réalisées sur l'homme

Un médicament générique, comme tout autre médicament, doit bénéficier d'une 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 qui peut être de reconnaissance mutuelle ou décentralisée¹⁰ ou voire même centralisée si le princeps a été enregistré selon cette voie.

1.1.4.1. Composition du dossier de demande d'AMM pour un générique

En tout premier lieu, il convient de rappeler qu'un médicament n'est considéré comme générique d'une spécialité de référence que s'il contient le même principe actif au même dosage pour une même forme pharmaceutique. Un médicament générique contient donc strictement la même quantité de principe actif que son médicament de référence. C'est un élément constitutif même de la définition du médicament générique.

Précisons que la réglementation européenne admet une variabilité de principe actif de $\pm 5\%$ dans le produit fini pour tous les médicaments (génériques ou non). En effet, la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain prévoit dans le module 3 de son annexe 1 (Normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments) que « les écarts maximaux tolérables en teneur de substance active ne peuvent dépasser $\pm 5\%$ dans le produit fini, au moment de la fabrication. »

Le format du dossier de demande d'AMM pour une spécialité générique est dit « allégé », quelle que soit la procédure choisie, nationale ou européenne. En effet, par définition, les génériques doivent contenir la même molécule au même dosage que la spécialité de référence qui a, elle-même, pour obtenir son AMM, réalisé des études complètes pré-cliniques et cliniques. Le laboratoire génériqueur peut donc se référer aux études cliniques et non cliniques réalisées par le laboratoire princeps sur le médicament de référence pour ce qui est de démontrer l'efficacité et la sécurité du générique, dès lors que la période de protection des données est achevée.

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 Etats 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 toxicologiques, précliniques et cliniques.

En revanche, le laboratoire génériqueur doit être en mesure de démontrer la **bioéquivalence** de son générique avec le princeps par la conduite d'études de **biodisponibilité** (voir 1.1.4.2).

Au total, le tableau suivant présente une comparaison du contenu des dossiers d'AMM qui doivent être déposés pour un médicament de référence et pour un médicament générique.

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.

Comparaison du contenu du dossier de demande d'AMM

Dossier de demande d'AMM	Médicament de référence	Médicament générique
Module 1 : Renseignements administratifs	Oui	Oui
Module 2 : Résumé des modules 3, 4 et 5	Oui	Oui
Module 3 : Qualité (procédé de fabrication)	Oui	Oui
Module 4 : Sécurité (études non cliniques)	Oui	Non requis
Module 5 : Efficacité (études cliniques chez l'homme)	Oui	Etude de bioéquivalence

1.1.4.2. La bioéquivalence

La **bioéquivalence** est définie par l'article R5121-1 du Code de la santé publique comme étant l'équivalence des biodisponibilités. Le même article définit la **biodisponibilité** comme « la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, de la substance active ou de sa fraction thérapeutique destiné à devenir disponible au niveau des sites d'action ».

Concrètement, le devenir d'un médicament dans l'organisme, aussi appelé pharmacocinétique, passe schématiquement par quatre étapes :

- ↳ Son absorption (ou résorption)
- ↳ Sa diffusion dans l'organisme
- ↳ Son métabolisme
- ↳ Son élimination

La biodisponibilité est l'outil qui permet d'évaluer l'absorption du médicament au niveau de son site d'action. Comme il est difficile d'effectuer des mesures au niveau du site d'action, **la biodisponibilité correspond à la quantité de principe actif qui atteint la circulation générale et à la vitesse à laquelle il y parvient :**

- ↳ **La quantité de principe actif** qui atteint la circulation est calculée en mesurant l'aire sous la courbe (AUC¹¹) de la relation concentration/temps.
- ↳ **La vitesse** est évaluée par la hauteur (Cmax) et le délai de survenue du pic de concentration (Tmax). Un médicament administré par voie intraveineuse a une biodisponibilité de 100%.

La biodisponibilité est représentée par une courbe dont l'ordonnée correspond à la concentration du principe actif dans le sang et l'abscisse correspond au temps après administration du médicament.

En pratique, la quantité de principe actif qui atteint l'organisme est une fraction plus ou moins importante de la quantité de principe actif administrée. Ainsi, deux médicaments ayant le même principe actif et le même dosage peuvent avoir une biodisponibilité différente. Plusieurs paramètres déterminent l'absorption du médicament dans la circulation générale :

¹¹ Area under the concentration time curve

- ↪ La **voie d'administration**. Les médicaments administrés par voie intraveineuse permettent une diffusion dans l'organisme de la totalité de la dose administrée (la biodisponibilité est de 100%), ce qui n'est pas le cas, par exemple, des comprimés administrés par voie orale qui sont détériorés, notamment par la digestion.
- ↪ Les **caractéristiques du médicament** (propriétés physicochimiques et granulométriques, les excipients utilisés et la forme galénique). Par exemple, une forme à libération prolongée (LP) libèrera une quantité constante de principe actif par unité de temps. Une forme à libération retardée aura pour objectif d'assurer une libération du principe actif plus tardive (dans l'intestin mais pas dans l'estomac).
- ↪ Les **caractéristiques propres à chaque individu** (acidité gastrique, vitesse de vidange gastrique, mobilité intestinale, alimentation, prise associée de médicament, âge, poids ou pathologies associées). Par exemple, la consommation d'aliments concomitamment à la prise d'un médicament peut en modifier le processus d'absorption. Le processus d'assimilation du principe actif dépend également :
 - ↪ de la dégradation dans la lumière intestinale. Ainsi, certains médicaments ne peuvent être administrés par voie orale car les enzymes de la muqueuse gastro-intestinale et celles de la flore bactérienne de la lumière du tube digestif dégradent excessivement leur principe actif. A contrario, certains médicaments ne libéreront leur principe actif qu'au niveau de la muqueuse intestinale, grâce à l'action des enzymes pré-citées.
 - ↪ du captage hépatique. Dès l'absorption du médicament au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, il se retrouve dans la circulation porte qui le conduit au foie où il peut être métabolisé de façon plus ou moins importante. C'est ce que l'on appelle « l'effet de premier passage hépatique ». Ce premier passage hépatique peut conduire à l'élimination d'une partie importante du médicament, ce qui en diminue son effet thérapeutique. **L'effet du premier passage hépatique a la particularité d'être soumis à d'importantes variations interindividuelles.**

Au final, l'absorption du médicament dépend des caractéristiques du principe actif, de la voie d'administration et de chaque individu, mais également de la formulation et des caractéristiques du médicament. On comprend alors l'importance de la mesure de la biodisponibilité. En effet, les études de biodisponibilité comparée (ou étude de bioéquivalence) permettent de comparer les performances de deux formulations toutes choses égales par ailleurs

Ainsi, les **médicaments génériques**, à l'appui de leur dossier de demande d'AMM, sont dispensés de produire les résultats des études cliniques démontrant l'efficacité du principe actif, mais ils **doivent démontrer leur bioéquivalence par rapport au médicament de référence**.

Le concept même de la bioéquivalence repose sur le postulat fondamental que deux médicaments sont équivalents dès lors qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre eux en termes d'absorption du principe actif par l'organisme (biodisponibilité) lorsqu'ils sont administrés au même dosage et dans les mêmes conditions expérimentales.

En pratique, l'équivalence est démontrée lorsque la biodisponibilité est comprise dans un intervalle de confiance à 90% ($IC_{90\%}$), à l'intérieur duquel il est admis par la communauté scientifique internationale que l'effet thérapeutique ne sera pas statistiquement différent.

Ainsi, on considère qu'un médicament générique est bioéquivalent à son princeps lorsque l'intervalle de confiance du rapport des valeurs moyennes (ex : moyenne de l'aire sous la courbe du générique / moyenne de l'aire sous la courbe moyenne du princeps) a neuf chances sur dix d'être compris entre 80 et 125% (32). Ce qui implique, en conséquence, que le rapport des moyennes en lui-même est proche de 1.

Cette variabilité est reconnue en raison de l'imprécision des méthodes de dosage et du caractère aléatoire des tests sur l'homme (variabilité intra et interindividuelle). **Les mêmes variabilités existent avec les médicaments princeps.**

L'intervalle de confiance de la bioéquivalence peut être réduit quand il s'agit de principes actifs avec des marges thérapeutiques étroites (cas des hormones thyroïdiennes). Il passe alors à [90,00% ; 111,11%] (32) (ex : Lévothyroxine).

Il faut être attentif aux erreurs d'interprétation de cet intervalle :

- Cette variabilité ne signifie pas qu'il est toléré que la quantité de principe actif dans le générique varie de -20% ou +25% par rapport au princeps ou -10% et +11,11% dans le cas des médicaments à marge thérapeutique étroite.
- Elle ne correspond pas non plus à une différence acceptée de -20 à + 25% de la biodisponibilité du générique par rapport au princeps. En effet, un ratio des moyennes compris entre 80% et 125% n'implique pas nécessairement bioéquivalence, dès lors que l'intervalle de confiance du ratio dépasse les bornes de variabilité tolérée (voir schéma ci-dessous).

Les mesures (quantité de princeps actif dans la circulation générale à différents temps après administration du médicament) sont réalisées chez des **volontaires sains**¹² auxquels sont administrés la spécialité princeps et les spécialités étudiées. Un temps de latence est respecté entre chaque administration chez un même individu.

Il s'agit de volontaires sains et non de volontaires malades car l'objectif de ces études est de comparer la biodisponibilité de deux formulations, toutes choses égales par ailleurs, c'est-à-dire sans les biais qui pourraient résulter d'un métabolisme malade. Le nombre de patients inclus dans ces études varie selon la variabilité interindividuelle observée pour chaque substance testée. Il peut aller dans la majorité des cas de quelques dizaines jusqu'à quelques centaines de patients dans de rares cas.

Exemple pour illustrer l'interprétation de l'intervalle [80% ; 125%]:

- 50 patients sont intégrés dans une étude pour tester la bioéquivalence des médicaments R (référence) et G (générique).
- Chaque patient reçoit la même quantité de chacun des deux médicaments, avec un temps de latence entre les deux prises.
- Des prises de sang régulières sont réalisées pour mesurer la concentration de principe actif dans le temps et déterminer l'AUC, le Cmax et le Tmax (voir plus haut).
- Une moyenne est calculée pour chaque variable à partir des mesures réalisées chez les 50 patients.
- Un intervalle de confiance est associé à chacune de ces moyennes (IC_{90%}).
- Pour que la bioéquivalence soit démontrée, il faut que l'intervalle de confiance du ratio entre les valeurs moyennes de R et les valeurs moyennes de G soient compris entre 80 et 125%.

Moyenne AUC générique	= 0,96 avec un intervalle de confiance IC _{90%} = [x ; y]
Moyenne AUC princeps	

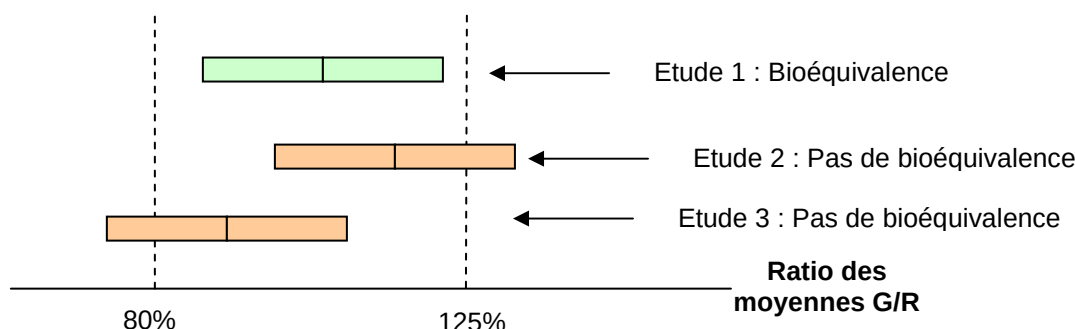
Lecture : le rapport des moyennes est de 0,96.

Résultat : Si $x > 80\%$ et $y < 125\%$ alors la bioéquivalence est démontrée, sinon elle n'est pas démontrée.

Le schéma suivant illustre le fait que la variabilité [80% ; 125%] s'applique à l'intervalle de confiance du ratio des moyennes et pas aux moyennes elles-mêmes. Dans cette illustration, seule une étude fait la preuve de la bioéquivalence des deux médicaments, alors même que la moyenne des ratios était comprise entre 80% et 125% dans les trois études.

¹² sauf pour les médicaments anticancéreux ou ceux dont le principe actif peut être toxique chez un sujet sain.

Schéma illustratif de l'intervalle de bioéquivalence



Clé de lecture :

Ratio des moyennes G/R

Intervalle de confiance du ratio des moyennes G/R

Source : Génériques, Docteur Pascale Lainé-Cessac, CRPV Angers, 24 septembre 2010

En résumé, **la bioéquivalence permet de démontrer indirectement l'équivalence thérapeutique**. L'intervalle de bioéquivalence toléré résulte d'un consensus scientifique international et d'une ligne directrice de l'agence européenne du médicament (EMA). Il s'agit d'un concept qui est utilisé depuis plus de 30 ans par les agences de santé du monde entier pour évaluer l'efficacité des médicaments génériques. Depuis le début des années 80 les méthodes statistiques ont été perfectionnées pour optimiser la robustesse des méthodologies (33).

Une étude (34) de la Food and Drug Administration (FDA) a comparé les données de 2070 études de biodisponibilité concernant des génériques administrés par voie orale et autorisés par la FDA entre 1996 et 2007. Il en ressort que **dans 98% des cas, la biodisponibilité des génériques variait de moins de 10% par rapport à celle des princeps**.

Soulignons que **l'intervalle de biodisponibilité est utilisé aussi pour les médicaments de marque** notamment lorsque les industriels veulent apporter certaines modifications à un médicament¹³, comme une nouvelle formulation ou une nouvelle forme pharmaceutique ou dans le cas d'une demande d'AMM pour une association fixe de deux molécules déjà commercialisées. Cet intervalle n'est donc pas seulement réservé aux médicaments génériques.

A titre d'exemple, la spécialité Eucreas®¹⁴, association fixe de vildagliptine et de metformine, indiquée dans le traitement du diabète de type 2, a obtenu son AMM en 2007 principalement sur la base de deux études de bioéquivalence entre l'association fixe et l'association libre de chacun des principes actifs aux mêmes doses. La firme n'a pas réalisé d'essai clinique spécifique pour évaluer l'efficacité d'Eucreas®. Elle a référencé l'efficacité d'Eucreas® avec les résultats des études relatives à l'association libre vildagliptine – metformine, précédemment déposés pour la spécialité Galvus® (vildagliptine).

¹³ Les bonnes pratiques de fabrication, publiées au Bulletin officiel n°2011/8 Bis par l'Afssaps précisent ainsi que « si un médicament doit subir des modifications, des données sont disponibles (par exemple, stabilité, dissolution comparative, **biodisponibilité**) pour prouver que ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du médicament. »

¹⁴ Laboratoire Novartis Europharm Limited

Plus récemment, la spécialité Duoplavin®¹⁵, association fixe de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique a obtenu son AMM centralisée en mars 2010. L'efficacité de cette association a été démontrée sur la base de trois études de bioéquivalence.

1.1.4.3. Les exceptions

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**. Le Directeur général de l'ANSM peut ainsi dispenser le demandeur d'une AMM générique de produire des études de biodisponibilité lorsque :

- ↳ « Son dossier est une simple duplication du dossier d'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence, et l'établissement pharmaceutique de fabrication, les procédés de fabrication et l'origine de la substance active sont les mêmes que ceux de la spécialité de référence ».
- ↳ Il s'agit en pratique des dossiers de médicaments génériques déposés par l'exploitant du princeps. On parle dans ce cas d' « auto-génériques ».
- ↳ « Sa biodisponibilité, compte tenu de sa forme pharmaceutique et de son mode d'administration, n'est pas susceptible de différer de celle de la spécialité de référence, ou bien sa substance active, au regard notamment de sa toxicité ou d'exigences spécifiques de concentrations plasmatiques, n'est pas susceptible d'entraîner des différences significatives en termes d'efficacité thérapeutique ou d'effets indésirables ».
- ↳ Il s'agit de situations pour lesquelles compte tenu des formulations, il n'y a aucun risque de bioinéquivalence (par exemple médicaments sous forme de solutions orales). La similarité du générique avec son princeps est alors démontrée par des études comparatives des compositions, des caractéristiques physicochimiques et pharmaco-techniques par rapport au princeps.
- ↳ Il s'agit également des substances actives pour lesquelles le risque de bioinéquivalence n'a pas de conséquences en termes de sécurité ou d'efficacité. C'est le cas des substances actives à large marge thérapeutique destinés à des pathologies non graves, comme par exemple le paracétamol chez l'adulte, l'acide acétylsalicylique (à l'exclusion des dosages prescrits dans les pathologies cardiaques) et l'ibuprofène (à l'exception des dosages anti-inflammatoires). En pratique, les substances actives pouvant bénéficier de cette dérogation sont relativement rares.

C'est au demandeur de l'AMM de demander à bénéficier de ces dispositions dérogatoires. L'octroi de la dérogation par le Directeur général de l'ANSM est néanmoins **conditionné** à la soumission d'études pharmaceutiques complémentaires (similarité des produits, essais de dissolution...) comme le précise l'article R5121-29 du Code de la Santé publique : « dans ces deux cas, la composition qualitative et quantitative des composants, les contrôles des matières premières, le mode de préparation de la forme pharmaceutique, les contrôles du produit fini et, en particulier pour les formes orales solides, les essais comparatifs de dissolution in vitro, figurant dans la documentation chimique, pharmaceutique et biologique du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, doivent mettre en évidence que la substance active de la spécialité considérée sera délivrée dans l'organisme, à partir de la forme pharmaceutique concernée, de la même manière qu'elle l'est à partir de la forme pharmaceutique de la spécialité de référence. ».

Ainsi, **la similarité du générique avec son princeps est démontrée par des études comparatives des compositions, des caractéristiques physicochimiques et pharmaco-techniques par rapport au princeps.**

¹⁵ Indiqué en substitution, chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique

1.1.4.4. Dates de dépôt

A 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 princeps (35) dès lors que le demandeur en informe le détenteur du brevet au moment du dépôt de sa demande, de même l'AMM peut être accordée avant expiration du brevet. Toutefois, la mise sur le marché ne peut avoir lieu avant expiration du brevet.

1.1.4.5. L'AMM qualifie le générique

Enfin, depuis le décret n°2001-768 du 27 août 2001 (36), 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.

A titre d'information, les délais moyens d'obtention d'une AMM générique en procédure nationale étaient de moins de 130 jours en 2006 (37) (moins de 200 jours pour les princeps).

1.1.5. Fabrication des médicaments génériques

La fabrication des médicaments et des substances actives est réglementée en Europe selon des normes communes (38) que l'on appelle les « **Bonnes pratiques de fabrication** ». En France, c'est l'ANSM qui a la responsabilité de les publier.

Ces bonnes pratiques de fabrication constituent une sorte de mode d'emploi détaillé et très précis que les fabricants de **médicaments** et de **principe actif** doivent suivre pour assurer la qualité de la fabrication. Elles s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

Rappelons que :

- Les principes actifs et les médicaments ne sont aujourd'hui produits que par des entreprises titulaires d'une autorisation de fabrication et dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes (ANSM pour toutes les substances commercialisées en France).
- Le respect de la qualité de la fabrication, définie comme « l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés (39) » engage la responsabilité du pharmacien responsable de l'entreprise de fabrication.

Les médicaments génériques sont soumis aux mêmes règles de fabrication et de contrôle qualité que les médicaments de référence. Par ailleurs, les entreprises autorisées à fabriquer les médicaments et les substances actives, le sont sans distinction de la validité du brevet des substances amenées à être produites. Une même entreprise peut ainsi être amenée à fabriquer alternativement un princeps ou un générique. Ainsi, certains génériques sortent des mêmes chaînes de production que leur produit de référence.

De même, tous les produits fabriqués en dehors de l'Union européenne doivent l'être en conformité avec les bonnes pratiques européennes.

Pour des raisons liées à la propriété intellectuelle d'une part ou des raisons économiques d'autre part, les sites de fabrication de substances actives se trouvent de plus en plus souvent en dehors de

l'Union européenne (Chine, Inde...). La délocalisation de la fabrication du principe actif en Asie est très fréquente dès la perte de brevet et concerne même parfois le princeps lui-même. Ces principes actifs peuvent néanmoins être utilisés aussi bien pour fabriquer le médicament de référence que le médicament générique.

Par ailleurs, les accords avec les fabricants indiens ou chinois ne sont pas l'exclusivité des laboratoires génériqueurs. Plusieurs exemples d'accords associant des laboratoires princeps et des génériqueurs indiens peuvent par exemple être cités :

- Pfizer a signé un accord en 2009 avec les génériqueurs indiens Aurobindo Pharma et Claris LifeSciences pour les marchés américains et européens (40).
- AstraZeneca a signé en mars 2010 un accord avec le groupe indien Torrent Pharmaceutical pour la fabrication de 18 génériques de la marque AstraZeneca, destinés à neuf pays émergents (41).
- Merck & Co a passé un accord en avril 2011 avec l'indien Sun Pharma pour développer, produire et commercialiser des génériques sur les marchés émergents (42).

D'une manière générale, il est très difficile de connaître le lieu effectif de production des médicaments car le ou les principes actifs peuvent être fabriqués dans une ou plusieurs usines et le médicament lui-même, encore dans un autre lieu. A noter que l'ANSM répertorie depuis maintenant trois ans dans une base de données tous les fabricants de matières premières de toutes les nouvelles AMM déposées.

Enfin, les lots destinés à la commercialisation sur le territoire européen doivent être « libérés » sur le sol européen. Les règles relatives à la libération des lots de médicaments émanent de directives européennes. Elles prévoient que tous les lots de produits finis fabriqués en dehors de l'Union européenne doivent être libérés et contrôlés en Europe par les laboratoires eux-mêmes.

C'est ce dernier lieu, celui de la libération des lots, qui apparaît sur la notice du médicament en tant que fabricant et qui est ainsi porté à la connaissance des patients. Les autres lieux de fabrication sont indiqués dans le dossier d'AMM (Autorisation de mise sur le marché) qui n'est pas rendu public.

Néanmoins, une récente enquête (43) du Gemme indique que **les médicaments génériques exploités par ses membres sont produits¹⁶ dans 55% des cas en France et dans 97% des cas en Europe** (principalement en Espagne et en Italie).

Répartition de la production des médicaments génériques distribués en France par les adhérents du Gemme

	Répartition de la production en Unités	Répartition de la production en valeur
France	55,34%	44,48%
Europe	40,92%	50,54%
Reste du monde	3,79%	4,96%

Source : Gemme 2012

Enfin, rappelons que certains laboratoires de médicaments princeps ont choisi de développer leur propre portefeuille de médicaments génériques. Lorsque ces portefeuilles intègrent les génériques des médicaments de référence dont ils détenaient le brevet, on parle **d'auto-génériques**.

¹⁶ façonnés

On peut citer ainsi quatre laboratoires princeps qui ont développé une marque générique :

- Servier avec les génériques Biogaran
- Sanofi Aventis avec les génériques Winthrop et Zentiva
- Novartis avec les génériques Sandoz
- Pfizer avec les génériques Pfizer

Enfin, rappelons que les laboratoires génériqueurs ne disposent pas tous de leurs propres usines de production. Et lorsqu'ils disposent de leurs propres usines de fabrication, ils n'ont pas nécessairement les moyens de mobiliser les ressources nécessaires pour anticiper (conduite d'études de bioéquivalence, dépôt de demande d'AMM, organisation de la chaîne de production...) toutes les tombées dans le domaine public de toutes les molécules dans tous les pays.

Dans ce cas, plusieurs solutions s'offrent à eux pour développer leur offre générique. Ils peuvent faire l'acquisition de licences locales et acheter ainsi le plus souvent un « package » comprenant l'AMM générique, le processus de fabrication de la matière première et du produit fini à une entreprise tierce ou faire appel à une usine détenue par un génériqueur concurrent ou un laboratoire princeps pour produire ses propres boîtes de génériques.

Il en résulte qu'une même usine de production peut produire des boîtes de princeps et/ou de génériques qui seront vendues sous des marques différentes à des laboratoires de référence et/ou des génériqueurs. Une lecture attentive de la notice peut fournir des éléments d'information intéressants sur ce point. La notice doit mentionner le fabricant (celui qui libère les lots). Le fabricant ainsi mentionné n'est pas nécessairement l'exploitant, c'est-à-dire celui qui vend le médicament sous sa marque. A titre d'exemple, la notice de l'aciclovir Mylan 200mg, comprimé, dont l'exploitant est le laboratoire Mylan, fait apparaître deux fabricants : Mylan SAS ou Glaxo Wellcome SA, (Glaxo était le titulaire du brevet du ZOVIRAX 200mg, spécialité de référence de l'aciclovir 200mg).

1.1.6. Les dispositifs de contrôle des médicaments génériques

La responsabilité du contrôle de la qualité des médicaments génériques revient à l'ANSM¹⁷.

Ces contrôles prennent 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'ANSM, lorsque les résultats des essais semblent incohérents ou lorsque la marge thérapeutique du produit concerné est étroite. Chaque année, ce sont environ une vingtaine d'inspections d'essais de bioéquivalence qui sont conduits par les inspecteurs de l'ANSM, essentiellement dans des pays n'appartenant pas à l'Union européenne. En effet, les essais sont majoritairement réalisés en dehors de l'Union européenne : en Amérique du Nord, en Afrique du Sud, et de plus en plus en Inde (44).
- **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... Tous les lieux de fabrication situés en France (il en existe environ 120) sont inspectés par les inspecteurs de l'ANSM au moins deux fois tous les 5 ans (45), quels que soient les médicaments fabriqués : princeps ou génériques. Les lieux de fabrication ne sont pas spécialisés en génériques ou en médicaments de référence. Ils ne peuvent être

¹⁷ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

caractérisés par la nature des médicaments qu'ils produisent puisque la plupart sont amenés à produire les uns comme les autres. Sur les 700 établissements pharmaceutiques de fabrication, les inspecteurs en ont répertorié 116 qui avaient une activité générique (44) mais pas nécessairement exclusivement générique. La synthèse publiée par l'ANSM concernant les inspections des établissements génériques en 2009 fait un « constat satisfaisant pour ce qui concerne la sécurité des produits pour les consommateurs ».

L'inspection des lieux de fabrication dans le reste du monde est coordonnée au niveau européen. Les agences de l'ensemble des pays européens se consultent avant de lancer une inspection et se transmettent les résultats des inspections.

Les génériqueurs effectuent également des audits¹⁸ des lieux de fabrication du principe actif ou du produit fini. Les membres du Gemme mutualisent ainsi les audits qu'ils réalisent sur les usines de fabrication qu'ils ont en commun. Ce dispositif de mutualisation des ressources leur permet d'auditer un plus grand nombre de sites.

- **Contrôle des médicaments génériques en laboratoire** : plusieurs types de contrôles sont effectués par les laboratoires de l'ANSM 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). Le médicament générique représente 40% des contrôles en laboratoires effectués.

L'ANSM a publié le 26 juillet 2006 (46), 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 ». En 2008, ce sont 235 spécialités génériques et 57 spécialités de référence qui ont été contrôlées. Le taux de non-conformité s'est élevé à 3% des lots contrôlés. Il est similaire qu'il s'agisse des génériques ou des produits de référence (47).

- **Inspection approfondie des activités de pharmacovigilance** : les laboratoires exploitant des médicaments (princeps ou génériques) dans l'Union européenne doivent disposer d'un dispositif de pharmacovigilance en conformité avec les « Bonnes pratiques de pharmacovigilance » publiées et mises à jour par l'ANSM. « La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable, laquelle comporte en particulier l'identification, l'évaluation et la prévention du risque résultant de l'utilisation des produits à finalité sanitaire à usage humain (48) ».

L'inspection des activités de pharmacovigilance par l'ANSM est devenue prioritaire à partir de 2007 compte tenu de l'existence de non-conformités vis-à-vis de la réglementation, notamment des suivis d'enquêtes de pharmacovigilance. L'ANSM a constaté en 2009 que « des efforts d'amélioration en termes tant d'organisation que de ressources dédiées aux systèmes de pharmacovigilance doivent être mis en place par les établissements spécifiquement orientés dans la mise sur le marché de médicaments génériques avec en particulier une meilleure maîtrise des prestataires utilisés pour ces activités et de suivi du profil de sécurité de leurs spécialités (44) ». Depuis, les génériqueurs se sont organisés et des audits ont été mis en place pour contrôler la conformité des activités de pharmacovigilance des entreprises qui commercialisent les génériques en France avec la réglementation européenne.

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

¹⁸ Conformité du site de fabrication avec les bonnes pratiques de fabrication, respect du procédé de synthèse et de purification du principe actif, respect du procédé de fabrication du produit fini...

Cette évaluation a été conduite autour de trois démarches :

- ↳ Consultation des autres agences du médicament en Europe : 8 agences sur les 18 ayant répondu à l'ANSM 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'ANSM 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.

1.1.7. 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. Un groupe générique correspond à :

- ↳ une dénomination,
- ↳ un dosage,
- ↳ une forme pharmaceutique.

Pour chaque groupe générique une liste des génériques ayant obtenu une AMM et de leur(s) princeps est présentée avec le titulaire de l'AMM et l'exploitant s'il est différent et, le cas échéant, les excipients à effet notoire.

Notons que les **dispositifs transdermiques** peuvent être inscrits au répertoire des génériques par dérogation à la définition du médicament générique. L'exigence d'équivalence de dosage est exprimée en quantité de principe actif diffusée dans l'organisme sur une même échelle de temps. Les premiers dispositifs transdermiques inscrits au répertoire sont les médicaments à base de fentanyl dont les premiers génériques ont obtenu leur AMM en juillet 2008. Les premiers groupes génériques ont été créés en décembre 2008.

Exemple des groupes génériques du Mopral®¹⁹

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 notoire
R	MOPRAL 10 mg, microgranules gastrorésistants en gélule, ASTRAZENECA.	Lactose.
R	ZOLTUM 10 mg, microgranules gastrorésistants en gélule, ASTRAZENECA.	Lactose.

¹⁹ La liste des génériques présentée ici n'est pas exhaustive.

G	GASTROMEPE 10 mg, gélule gastro-résistante, Institut Pharmaceutique de Recherche d'Application et développement, LABORATOIRES IPRAD (exploitant).	Saccharose.
G	OMELENE 10 mg, gélule gastro-résistante, MG PHARMA, Non désigné (exploitant).	Saccharose.
G	OMEPCID 10 mg, gélule gastro-résistante, MYLAN SAS.	Saccharose.
G	OMEPIREX 10 mg, gélule gastro-résistante, SANOFI AVENTIS FRANCE, WINTHROP MEDICAMENTS (exploitant).	Saccharose.
G	OMEPRAZOLE ACTAVIS 10 mg, gélule gastro-résistante, ACTAVIS France.	Saccharose.
	...	

Groupe générique : OMEPRAZOLE 20 mg - MOPRAL 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélule - ZOLTUM 20 mg, microgranules gastro-résistants en gélule.		
	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	MOPRAL 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélule, ASTRAZENECA.	Lactose.
R	ZOLTUM 20 mg, microgranules gastro-résistants en gélule, ASTRAZENECA.	Lactose.
G	GASTROMEPE 20 mg, gélule gastro-résistante, Institut Pharmaceutique de Recherche d'Application et développement, LABORATOIRES IPRAD (exploitant).	Saccharose.
G	OMEGEN 20 mg, microgranules gastro-résistants en gélule, LABORATOIRES AUVEX, LABORATOIRES AUVEX - PARIS (exploitant).	Saccharose.
G	OMELENE 20 mg, gélule gastro-résistante, MG PHARMA, Non désigné (exploitant).	Saccharose.
G	OMEPCID 20 mg, gélule gastro-résistante, MYLAN SAS.	Saccharose.
G	OMEPIREX 20 mg, gélule gastro-résistante, SANOFI AVENTIS FRANCE, WINTHROP MEDICAMENTS (exploitant).	Saccharose.
G	OMEPRAZOLE ACTAVIS 20 mg, gélule gastro-résistante, ACTAVIS France.	Saccharose.
	...	

Source : ANSM

Le répertoire des groupes génériques est régulièrement mis à jour par l'ANSM²⁰, 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'ANSM informe le détenteur du brevet du

²⁰ Le répertoire des groupes génériques peut être téléchargé à l'adresse suivante : <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Listes-et-repertoires-Repertoire-des-medicaments-generiques>

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'hui²¹, le répertoire publié par l'ANSM compte 953 groupes génériques (31) réunissant près de 9000 spécialités dont un peu moins de 8000 spécialités génériques et un peu plus de 1000 spécialités de référence (il peut y avoir plusieurs spécialités de référence pour un même groupe). Il y a en moyenne un peu plus de 8 génériques par groupe, sachant que la dispersion peut aller de 1 (pour 2018 groupes) à 53 (pour le groupe Clopidogrel 75 mg – Plavix® 75 mg, comprimé pelliculé). L'offre générique est assez concentrée puisque la moitié des génériques aujourd'hui inscrits sur le répertoire est concentrée sur seulement 176 groupes génériques. Au total, ce sont 413 principes actifs (intégrant quelques associations fixes) qui sont inscrits sur le répertoire des génériques publié sur le site de l'ANSM, à jour au 3 juillet 2012.

Enfin, dans la suite de ce document, c'est le répertoire utilisé par la Cnamts qui sera utilisé pour les analyses de marché. Il est constitué à partir des publications au Journal Officiel des décisions d'inscription au répertoire et est mis à jour régulièrement.

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 (juillet 2012) commercialisées :

Exemple de groupes génériques créés avant expiration du brevet

Groupe générique	Date d'expiration du brevet	Princeps / Générique inscrits au répertoire de juin 2007	Statut
Rabéprazole sodique 10mg	Novembre 2012	PARIET 10 mg, comprimé gastro-résistant,	P
		BEROX 10 mg, comprimé gastro-résistant,	G
		RABEPRAZOLE TEVA 10 mg, comprimé gastro-résistant,	G
Rabéprazole sodique 20mg	Novembre 2012	PARIET 20 mg, comprimé gastro-résistant,	P
		BEROX 20 mg, comprimé gastro-résistant,	G
		RABEPRAZOLE TEVA 20 mg, comprimé gastro-résistant,	G
Irbésartan 75mg	Août 2012	APROVEL 75 mg, comprimé,	P
		IRBESARTAN ALTER 75 mg, comprimé pelliculé	G
		IRBESARTAN ISOMED 75 mg, comprimé pelliculé,	G
		IRBESARTAN RATIOPHARM 75 mg, comprimé pelliculé	G
Irbésartan 150mg	Août 2012	APROVEL 150 mg, comprimé	P
		IRBESARTAN ALTER 150 mg, comprimé pelliculé,	G
		IRBESARTAN ISOMED 150 mg, comprimé pelliculé	G
		IRBESARTAN RATIOPHARM 150 mg, comprimé pelliculé	G

²¹ Au 3 juillet 2012

Groupe générique	Date d'expiration du brevet	Principes / Générique inscrits au répertoire de juin 2007	Statut
Montelukast sodique équivalent à Montelukast 10 mg	Février 2013	SINGULAIR 10 mg, comprimé pelliculé	P
		MONTELUKAST AUTHOU 10 mg, comprimé pelliculé,	G
		MONTELUKAST CLEXNI 10 mg, comprimé pelliculé,	G
		MONTELUKAST GEDEON RICHTER 10 mg, comprimé pelliculé,	G
		MONTELUKAST MYLAN 10 mg, comprimé pelliculé,	G
		MONTELUKAST MYPLIX 10 mg, comprimé pelliculé,	G
		MONTELUKAST QUALIMED 10 mg, comprimé pelliculé,	G
		MONTELUKAST SANDOZ 10 mg, comprimé pelliculé,	G
		MONTELUKAST TEVA 10 mg, comprimé pelliculé,	G
		MONTELUKAST VENIPHARM 10 mg, comprimé pelliculé,	G
...		STEFELA 10 mg, comprimé pelliculé,	G

Au total, 91 classes thérapeutiques (niveau ATC3) disposent de versions génériques en France ce qui permet de couvrir une grande partie des besoins de santé avec une offre de soins au meilleur coût pour la collectivité.

Parmi les classes thérapeutiques du répertoire des génériques les plus prescrites et délivrées en pharmacie, figurent les antiulcéreux (58,6 millions de boîtes), les antibiotiques type pénicilline à large à spectre (54,4 millions), les tranquillisants (47,3 millions de boîtes), les bêtabloquants seuls (42 millions) ou bien encore les antidépresseurs et régulateurs de l'humeur (42 millions de boîtes).

Parmi ces classes, les génériques représentent une part de marché importante, allant de 65,8% (tranquillisants) à près de 94% (pénicilline à large spectre). A noter, toutefois, que certaines classes thérapeutiques à haut potentiel de ventes enregistrent une faible part de marché des génériques. C'est notamment le cas des hormones thyroïdiennes (32,4 millions de boîtes vendues, 14,1% de versions génériques) du fait notamment d'une marge thérapeutique étroite et de la publication d'une mise en garde de l'ANSM sur la substitution de cette molécule.

Dix premières classes thérapeutiques du répertoire des génériques délivrées en officine de ville

Rang	Classes thérapeutiques (ATC3)	Millions de boîtes délivrées (génériques)	Millions de boîtes délivrées (principes)	Total	Part des génériques dans la classe
1	Antiulcéreux	46	13	59	78,5%
2	Pénicilline à large spectre	51	3	54	93,6%
3	Tranquillisants	31	16	47	65,8%
4	Bêta bloquants seuls	32	10	42	75,3%
5	Antidépresseurs et régulateurs de l'humeur	35	7	42	83,0%
6	Hypnotiques et sédatifs	33	7	40	82,4%
7	Préparations thyroïdiennes	5	28	32	14,1%

Rang	Classes thérapeutiques (ATC3)	Millions de boîtes délivrées (génériques)	Millions de boîtes délivrées (princeps)	Total	Part des génériques dans la classe
8	Antihistaminiques	17	15	32	54,4%
9	Hypolipémiants	26	6	32	81,7%
10	Corticoïdes seuls	19	7	26	73,5%

Source : Observatoire du médicament FNM à partir des données IMS Health, CMA juin 2012

1.1.8. Remboursement d'un médicament générique

L'article R163-10-1 du Code de la Sécurité sociale prévoit que le directeur de l'UNCAM prend une décision relative au taux de participation de l'assuré après avis de la Commission de 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 suivant présente les taux de remboursement²² des médicaments applicables selon ces deux critères.

Taux de remboursement des médicaments en fonction du SMR et de la gravité de la pathologie

Service Médical Rendu	Pathologie grave	Pathologie sans caractère habituel de gravité
Majeur ou important	60% à 70% (vignette blanche)	25% à 30% (vignette bleue)
Modéré	25% à 30% (vignette bleue)	25% à 30% (vignette bleue)
Faible	10% à 20% (vignette orange)	10% à 20% (vignette orange)
Insuffisant	Non remboursable	Non remboursable

Source : FNM à partir de l'article R322-1 du Code de la Sécurité sociale

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'AFSSAPS au Syndicat national de l'industrie pharmaceutique daté du 23 décembre 1999 (49) précise néanmoins les exceptions à cette règle :

- ↪ Existence d'indications dont les libellés ne sont pas équivalents entre le générique et le princeps

²² 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®).

- 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 la liste 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** (50). Le Conseil d'Etat 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(51) (article 57) 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 de l'équilibre financier de la Sécurité sociale » (52). Elle a néanmoins été introduite dans l'avenant technique n°2 à l'accord cadre signé le 29 janvier 2007 par le Leem²³ et le CEPS²⁴. 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 CE PS 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 (53) 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'UNCAM²⁵ 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.

²³ Les entreprises du médicament

²⁴ Comité Economique des Produits de Santé

²⁵ Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

1.1.9. Prix d'un médicament générique

Le prix fabriquant hors taxe (PFHT) des médicaments remboursables est fixé par convention entre le Comité Economique 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 2010, plus de 70% des demandes de première inscription traités par le CEPS concernaient des médicaments génériques (54).

a) Décote de prix du générique par rapport au princeps

La principale différence entre un générique et son princeps est le prix. Pour rappel, le CEPS appelle une décote entre le PFHT du princeps et le PFHT du générique qui a doublé en dix ans :

- Entre 1996 et 2001 : -30%
- Novembre 2001 (55) : -40%
- 2002-2008 (56) : -50%
- Septembre 2008 (57) : -55%
- Depuis début 2012 : -60%

Néanmoins, cette décote peut-être revue à la baisse par le CEPS (54) dans certains cas comme :

- la faible taille du marché concerné,
- la complexité de formulation du princeps,
- le faible niveau de prix du princeps lié à son ancienneté.

Par ailleurs, après 18 mois de commercialisation du premier générique²⁶, deux cas peuvent se présenter :

- le taux de substitution du groupe est inférieur à 65%²⁷ ➡ le groupe passe sous TFR
- le taux de substitution du groupe est supérieur à 65% ➡ une baisse de prix de 12,5% est appliquée au PFHT du princeps et de 7% au PFHT du générique.

b) Baisse de prix du princeps à l'arrivée d'un générique

Le CEPS procède à une **baisse du prix du princeps de 20% à la commercialisation du premier générique**. Néanmoins, lorsqu'il existe un contentieux sur la date d'expiration du brevet et donc la légalité de la commercialisation du générique, le CEPS suspend cette baisse de prix. Dans le cas où le laboratoire serait débouté, il devra verser à l'assurance maladie les économies perdues, sous la forme d'une remise²⁸.

Le CEPS peut néanmoins minorer la décote du prix du générique par rapport à celui du princeps « du fait de la faible taille du marché concerné, de la complexité de formulation du princeps ou du faible niveau de prix du princeps lié à son ancienneté (54) ». Il a notamment précisé au Gemme le 15 mars 2010 (54) que « pourraient être exemptés de tout ou partie de [la décote de prix] au vu notamment de la nature des produits et de leur coût de fabrication, les princeps dont le premier générique a obtenu son autorisation de mise sur le marché plus de cinq ans après l'expiration du brevet ».

²⁶ Le décompte des 18 mois s'effectue en général à compter de la date d'arrivée du 2^{ème} générique afin de tenir compte de la rentabilité du marché des génériques en s'assurant d'une offre générique minimale.

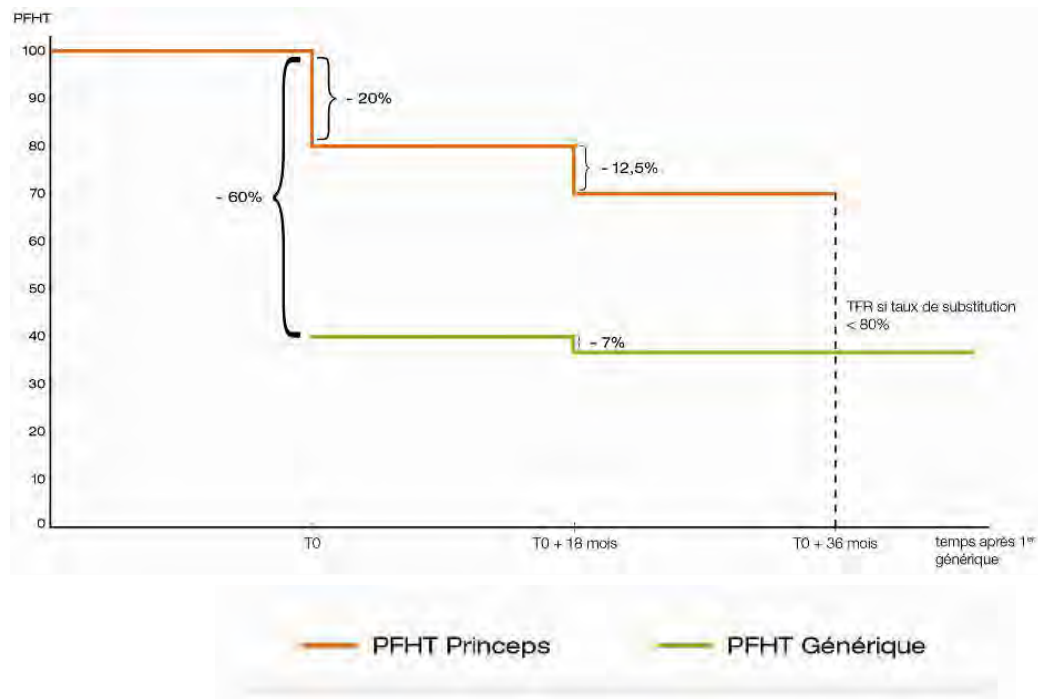
²⁷ Seuil fixé par les Orientations Ministérielles.

²⁸ La Mutualité Française est opposée à cette suspension de la baisse de prix du princeps en cas de contentieux dans la mesure où la plupart des contentieux aboutissent à débouter le laboratoire princeps et dans la mesure où les remises ne bénéficient qu'à l'assurance maladie obligatoire. Elle souhaite que la règle de baisse de prix de 15% du princeps soit systématiquement appliquée, même en cas de contentieux.

c) En résumé

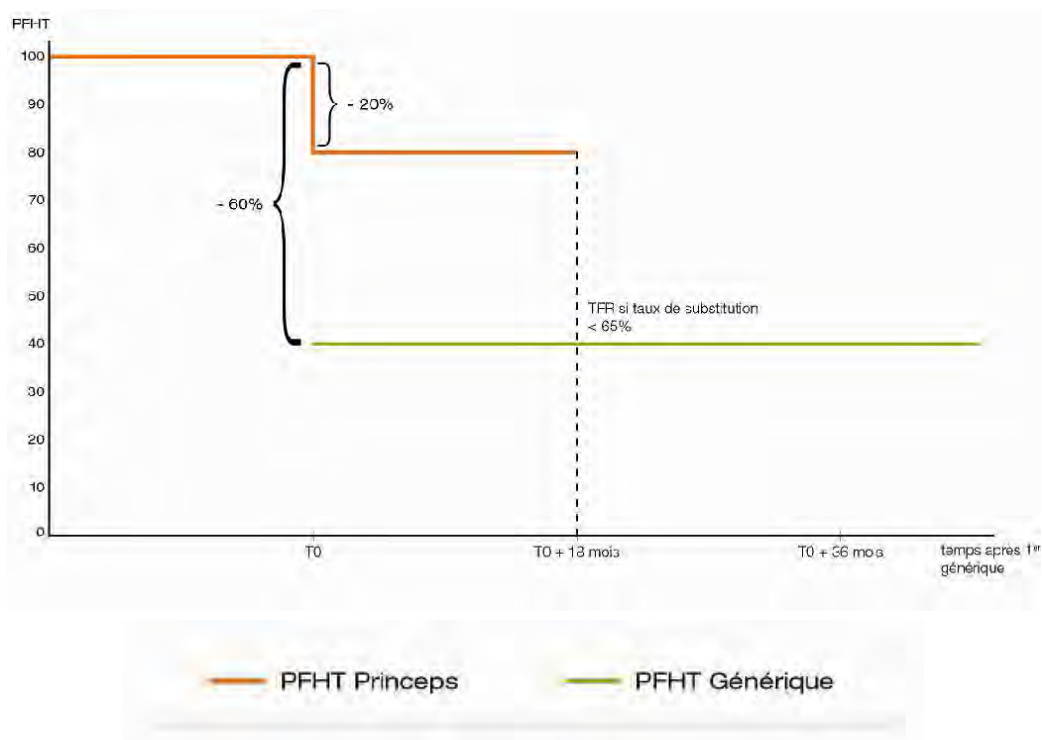
Le cycle de vie du prix d'un médicament dont le brevet a expiré est présenté dans les deux graphiques ci-dessous.

Cycle de vie du prix des médicaments génériques si à J+18 mois le taux de substitution > 65%



Source : Observatoire du médicament, FNMF

Cycle de vie du prix des médicaments génériques si à J+18 mois le taux de substitution < 65%



Source : Observatoire du médicament, FNMF

En fait, au cours du cycle de vie du groupe générique, l'écart de prix entre le prix public du princeps et le prix public du générique diminue pour plusieurs raisons :

- L'écart entre le prix du générique et celui du princeps est moins important lorsque l'on raisonne en prix public puisque la marge du pharmacien sur le générique n'est pas proportionnelle au PFHT. Elle est égale à celle du princeps.
- Au lancement du premier générique, le PFHT du princeps est réduit de 20%, réduisant l'écart initial de 60%.
- A 18 mois, si le taux de substitution est supérieur à 65%, le PFHT du générique est diminué de 7% alors que celui du princeps l'est de 12,5%. L'écart entre les prix se réduit donc.

Au final, la doctrine du CEPS est de faire en sorte que **l'écart de prix entre le prix public du générique et celui du princeps ne soit jamais inférieur à 10%** afin de maintenir une cohérence dans la politique du générique.

Le cas du Lysanxia® 10mg, boîte de 40 comprimés (prazépam) illustre :

- la doctrine du CEPS, y compris le dispositif dérogatoire qu'elle prévoit
- le fait que l'écart entre le prix public du princeps et celui du générique est supérieur à l'écart en prix fabricant hors taxe.
- le fait que l'écart de prix entre le princeps et le générique évolue au cours du cycle de vie du groupe générique.

Le groupe générique prazépam comprimé 10mg (B/40) a été créé le 18 mars 2010. Trois génériques sont aujourd'hui inscrits au répertoire :

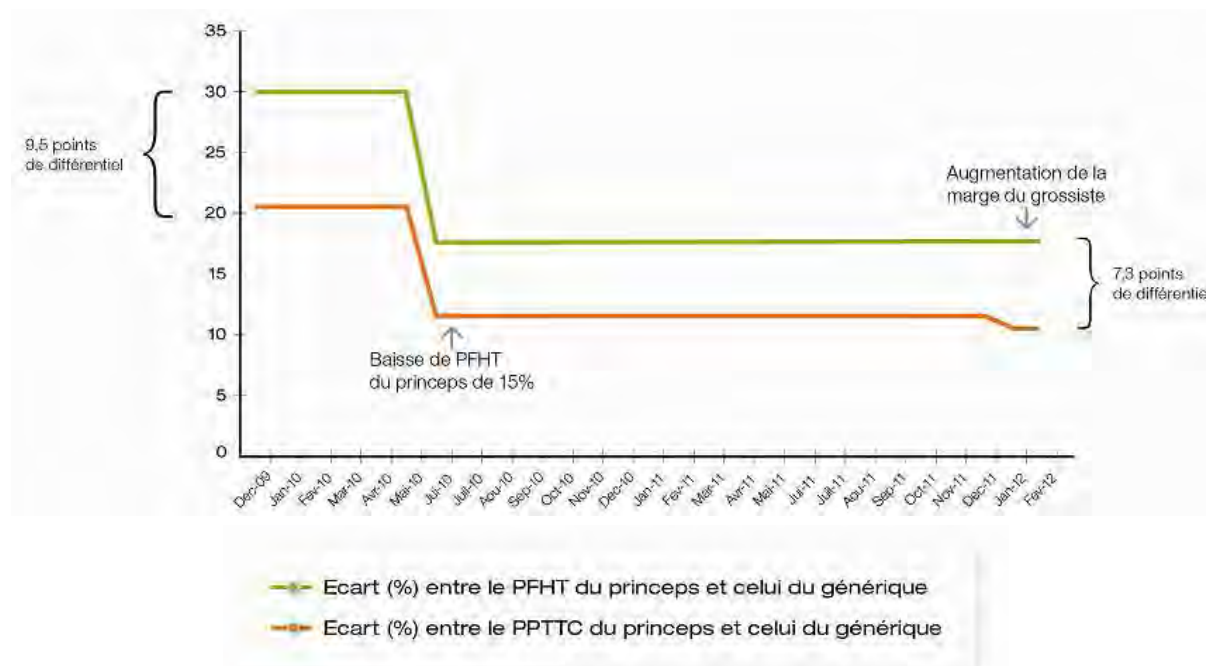
- Prazépam EG inscrit au répertoire le 18 mars 2010
- Prazépam Biogaran inscrit le 11 novembre 2010
- Prazépam Arrow inscrit le 11 novembre 2010

Tous les génériques ont été valorisés au même prix.

A l'arrivée du premier générique, le CEPS a accepté une décote dérogatoire du PFHT de 30% (au lieu de la décote normale de 55% à l'époque) parce qu'il considérait que le prix du princeps était faible et les coûts de fabrication élevés. Le CEPS a par ailleurs indiqué que cette décote serait portée à 55% à la commercialisation du 4^e générique. On observe ainsi que :

- Le PFHT du premier générique a été valorisé à 70% du PFHT du princeps, ce qui représentait un écart en PPTTC de 20,6%.
- En juin 2010 (trois mois après la commercialisation du premier groupe générique), le PFHT du princeps a été baissé de 15%, ce qui a réduit l'écart de prix entre générique et princeps.
- L'écart entre le PFHT princeps/générique et le PPTTC princeps/générique a augmenté en janvier 2012 suite à la modification de la marge grossiste, qui s'est traduit par une augmentation de la marge pour les médicaments les moins chers ($\text{PFHT} \leq 4,49\text{€}$).
- La décote n'a jamais été portée à 55% car l'offre générique s'est limitée à trois médicaments.

Evolution de l'écart entre le prix du princeps et celui des génériques du prazepam



Source : Observatoire du médicament, FNMF 2012

En PFHT, l'écart de prix entre le princeps et les génériques est ainsi passé de 30% à 17,7%. Il est passé de 20,6% à 10,4% en PPTTC. Il est donc resté supérieur à 10%, conformément à la doctrine du CEPS. Par ailleurs, on observe bien une réduction du différentiel entre l'écart PFHT et l'écart PPTTC.

d) En pratique

Les écarts de prix entre les génériques et les princeps ne sont pas homogènes autour de ces valeurs. Une comparaison des prix des génériques et des princeps observés en juin 2012 sur l'ensemble des groupes génériques commercialisés à cette période²⁹ montre des écarts pouvant aller de -6% à -57% entre le PFHT du générique et celui du princeps et de -3% à -48% entre le PPTTC du générique et celui du princeps. Ces résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Ecarts de prix entre génériques et princeps

	PFHT	PPTTC
Intervalle d'écart de prix observé entre générique et princeps	[-57% ; -6%]	[-48% ; -3%]

Source : Observatoire du médicament, FNMF à partir des données IMS Health CMA juin 2012

Le tableau suivant présente les différentiels de prix observés sur les dix premiers groupes génériques les plus prescrits en France entre juillet 2011 et juin 2012 (CMA juin 2012), hors TFR, hors groupes sans génériques et groupes sans princeps commercialisés.

²⁹ Hors groupes soumis à TFR, groupes sans princeps ou groupes sans génériques

Différentiel de prix moyen entre génériques et princeps pour les dix groupes les plus prescrits

Groupe générique	Unités prescrites en CMA juin 2012 (Gé et Princeps)		Différentiel de prix moyen entre générique et princeps	
	Nombre total de boîtes (Millions)	% génériques	PFHT	PPUB
Zolpidem 10mg cp pel sec, B/14	23	82%	-36%	-21%
Zopiclone 7,5mg cp sec B/14	16	83%	-22%	-13%
Chlorhexidine+chlorobutanol 0,05g/ml B/90	14	97%	-31%	-22%
Macrogol 4000 10g pdr pour sol buv B/20	13	73%	-15%	-9%
Paroxetine 20mg cp pel sec B/14	13	88%	-43%	-32%
Oméprazole 20mg gelules gastro-res B/28	12	90%	-46%	-36%
Clopidogrel 75mg B/30	11	62%	-37%	-30%
Alprazolam 0,25mg cp sec B/30	11	92%	-21%	-11%
Esoméprazole 20mg cp gastro-res B/28	10	64%	-53%	-41%
Furosemide 40mg cp sec B/30	10	84%	-32%	-19%

Source : Observatoire du médicament, FNMF à partir des données IMS Health CMA juin 2012

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

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 (58).

1.1.10. 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 (59) (ex : Miorel³⁰ Gé).

³⁰ Générique de Coltramyl® (thiocolchicoside)

1.1.11. Droit de substitution

Le droit de substitution³¹ 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 (60), 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'ANSM (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 », de façon manuscrite.
- que cette substitution n'entraîne pas de dépense supplémentaire pour l'assurance maladie.

A noter que l'article L716-10 du code de la propriété intellectuelle a été modifié par l'article 29 de la loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la Sécurité Sociale pour 1999 pour exclure du champ des infractions au droit de la propriété intellectuelle l'exercice du droit de substitution par le pharmacien.

Tableau récapitulatif des objectifs de substitution depuis 2006

	Objectif de substitution	Taux atteint
2006	70%	70%
2007	80%	81,7%
2008	82.9%	82%
2009	82%	77,2%
2010	80%	78,9%
2011	80%	76,3%
2012	85%	82,7% (début novembre)

Source : Avenants génériques à la convention pharmaceutique

Pour faciliter l'exercice du droit de substitution par le pharmacien, le législateur (loi de financement de la sécurité sociale pour 2007) a mis en place le dispositif « **tiers payant contre générique** » qui prévoit de conditionner l'exercice du tiers payant à l'acceptation du générique par le patient.

A l'origine déployé uniquement dans les départements qui n'avaient pas atteint l'objectif national de substitution, ce dispositif a été généralisé à l'ensemble des départements par l'avenant n°6 à l'accord national relatif à la fixation d'objectifs de délivrance de spécialités génériques (article 5) et publié au Journal officiel du 6 mai 2012. L'avenant prévoit également une élévation du seuil de substitution en deçà duquel des sanctions conventionnelles sont possibles de 55% à 60% (article 6).

La Commission de suivi des dépenses de santé de la Cnam du 27 novembre 2012 a indiqué que la généralisation du dispositif « tiers payant contre générique » avait permis au taux de substitution d'atteindre 82,7% début novembre 2012, ce qui représente une progression de 11,3 points en 6 mois.

³¹ Défini dans l'article L5125-23 du Code de la Santé publique

1.1.12. Tarif forfaitaire de responsabilité

La loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2003 (61) 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. Les médicaments soumis à TFR peuvent fixer librement leur prix de vente mais ne seront pris en charge qu'à hauteur du TFR.

A titre d'exemple, 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 12,19 €. Le tableau suivant présente une liste non exhaustive de produits appartenant à ce groupe et les conditions de remboursement qui leur sont associées (65%) :

Tarif forfaitaire de responsabilité pour le groupe Ranitidine 150mg, B/30

Nom du médicament	Statut Princeps / Gé	TFR	PPTTC	Montant remboursé par le régime obligatoire	Ticket modérateur	Reste à charge
Azantac®	P	12,19 €	14,23 €	7,92 €	4,27 €	2,04 €
Ranitidine Mylan	G	12,19 €	12,19 €	8,13 €	4,27 €	0,00 €
Ranitidine RPG	G	12, 19 €	12,19 €	8,13 €	4,27 €	0,00 €
Ranitidine Substipharma	G	12, 19 €	12,19 €	8,13 €	4,27 €	0,00 €
Ranitidine Biogaran	G	12, 19 €	12,19 €	8,13 €	4,27 €	0,00 €
...						

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. 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 médicament (62), le Président du CEPS³² présentait le dispositif du TFR comme « une variable d'ajustement ». Il indiquait que la mise en place

³² Noël Renaudin

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).

En pratique, le Comité de suivi des génériques³³ fixe les seuils de substitution en dessous desquels le TFR est appliqué :

- ↳ 12 mois de commercialisation = 60% de substitutions
- ↳ 18 mois de commercialisation = 65% de substitutions
- ↳ 24 mois de commercialisation = 70% de substitutions
- ↳ 36 mois de commercialisation = 80% de substitutions

Néanmoins, ces règles ne sont pas souveraines. A titre d'exemple, le Comité de suivi des génériques du 19 juillet 2012 a proposé la mise sous TFR de plus de 37 molécules n'ayant pas un taux de substitution suffisant. Le CEPS a néanmoins décidé de repousser l'application de cette recommandation à la fin de l'année afin de laisser le temps à la politique de relance des génériques de produire ces effets (généralisation du tiers payant contre générique et nouvelle convention pharmaceutique) (63).

Depuis l'instauration des TFR, une vingtaine de vagues de TFR ont été appliquées : septembre 2003, juin 2005, novembre 2005, janvier et février 2006, mars, avril, octobre et novembre 2007, décembre 2008, janvier 2009, janvier et mars 2010, janvier, février, avril, juin et octobre 2011, février et mars 2012.

Aujourd'hui, près d'un quart des boîtes prescrites au sein du répertoire est soumise à TFR.

Part des prescriptions du répertoire soumises à tarif forfaitaire de responsabilité

Millions de boîtes, Cumul mobile annuel juin 2012

Nombre de boîtes prescrites (CMA juin 2012)	Princeps	Génériques	Total	Taux de pénétration Gé
Répertoire hors TFR	213,7	484,3	698,0	69%
Répertoire sous TFR	70,2	139,5	209,6	67%
Total Répertoire	283,9	623,8	907,6	69%
Proportion prescriptions TFR/total répertoire	25%	22%	23%	

Source : Observatoire du médicament, FNMF à partir des données IMS Health CMA juin 2012

Il existe aujourd'hui un peu plus de 200 groupes génériques soumis à TFR. L'analyse des prescriptions des groupes sous TFR appelle plusieurs observations :

- ↳ Sur l'ensemble de ces groupes, le taux moyen de pénétration des génériques est de 67% ce qui est cohérent avec le taux global de substitution de l'ensemble du répertoire.

³³ Le CSG, prévu par l'article 13 de l'accord cadre du 25 septembre 2008 entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament est composé des membres du CEPS, des représentants des entreprises pharmaceutiques (Leem et Gemme), des grossistes répartiteurs et des pharmaciens d'officine.

- Néanmoins, on observe une forte disparité selon les groupes puisque ce taux varie de 6% (alginate de sodium 50 mg/ ml + bicarbonate de sodium 26,70 mg/ml, suspension buvable en flacon³⁴) à plus de 96% (amoxicilline 1g cp disp³⁵ ou éconazole 1%, crème³⁶).
- On observe également des taux de substitution de 100%, ce qui s'explique par le retrait du marché du médicament de référence ce qui est le cas par exemple de groupe Buspirone 10mg, comprimés sécables³⁷ (passé sous TFR en septembre 2003).
- Les vingt premiers groupes sous TFR représentent la moitié des prescriptions des groupes soumis à TFR et 11% des prescriptions totales du répertoire des génériques.

Les vingt premiers groupes sous TFR (en volume prescrit) représentent 11% des prescriptions au sein du répertoire des génériques
(données en CMA juin 2012)

Rang	Les 21 premiers groupe générique sous TFR	Date de mise sous TFR	Total prescription (millions de boîtes)	Taux de pénétration des génériques	Part de marché	
					dans groupes TFR	dans répertoire
1	Amoxicilline 1g comprimés dispersibles (groupe Clamoxyl®)	nov-07	14,8	96%	7%	2%
2	Amoxicilline 500mg gélules (groupe Clamoxyl®)	nov-07	12,1	95%	6%	1%
3	Bromazepam 6mg comprimés sécables	sept-03	11,8	56%	6%	1%
4	Phloroglucinol 80mg lyophilisat oral	sept-03	11,6	22%	6%	1%
5	Bisoprolol 10mg Comprimé pelliculé sécable (groupe Detensiel®)	juin-05	4,9	86%	2%	1%
6	Amoxicilline 250mg/5ml, poudre pour suspension pour sirop (groupe Clamoxyl®)	nov-07	3,9	96%	2%	0,4%
7	Perindopril 4mg	févr-11	3,9	40%	2%	0,4%
8	Levonorgestrel 0,050 mg, 0,075 mg, 0,125 mg + Ethinylestradiol 0,030 mg, 0,040 mg, 0,030 mg	févr-06	3,6	52%	2%	0,4%
9	Sotalol 80mg, comprimés sécables	sept-03	3,5	81%	2%	0,4%
10	Tramadol 50mg, gélules	juin-05	3,5	80%	2%	0,4%
11	Amoxicilline 500mg/5ml, poudre pour sirop (groupe Clamoxyl®)	nov-07	3,4	96%	2%	0,4%
12	Propranolol 40mg, comprimés sécables	sept-03	3,2	88%	2%	0,4%
13	Bisoprolol 40mg cp sec	févr-12	3,1	66%	1%	0,3%
14	Naproxene sodique 550mg, comprimé pelliculé sacable	févr-06	3,1	56%	1%	0,3%
15	Acide tiaprofénique 200mg cp sec	sept-03	3,1	64%	1%	0,3%
16	Prednisone 20mg, comprimés sécables	nov-07	2,9	79%	1%	0,3%
17	Baclofène 10mg, comprimés sécables	févr-06	2,9	71%	1%	0,3%
18	Prednisone 5mg, comprimés	nov-07	2,8	67%	1%	0,3%

³⁴ Le médicament de référence de ce groupe est le Gaviscon® suspension buvable en flacon

³⁵ Le médicament de référence de ce groupe est le Clamoxyl® 1g

³⁶ Le médicament de référence de ce groupe est le Pevaryl® 1% crème

³⁷ Le médicament de référence de ce groupe est Buspar® 10mg

19	Chlormadinone acétate 10mg, comprimés	avr-07	2,7	74%	1%	0,3%
20	Prednisone 1mg, comprimés	oct-11	2,6	58%	1%	0,3%
	Total des 20 premiers groupes		103,5	71%	49%	11%
	Total des groupes sous TFR		209,0	67%	100%	20%
	Total des groupes génériques		1 035,9	69%	23%	100%

Source : Observatoire du médicament, FNMF à partir des données IMS Health CMA juin 2012 et de la base de données des génériques de la Cnamts

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 thérapeutiques³⁸ (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 (voir Première partie, 1.2.1).

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.

1.1.13. 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 remboursables³⁹ :

PPTTC d'un médicament remboursable = PFHT + marge grossiste + marge pharmacien + TVA
--

Les taux de marges applicables aux établissements vendant en gros et aux pharmaciens d'officine sont définis par les annexes I-1 et I-2 de 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.

1.1.13.1. La marge de l'établissement vendant en gros

La marge grossiste a été récemment modifiée (64) pour passer d'un système dégressif⁴⁰ à un système plus linéaire.

³⁸ Pour plus de détails, voir partie 1.2.1

³⁹ Le taux de TVA applicable aux médicaments non remboursables est de 7%

⁴⁰ PFHT [0;22,90] : MG=9,93% ; PFHT [22,91;150] : MG = 6% ; PFHT [150;400] : MG = 2% ; PFHT>400€ : MG = 0%

Barème de marge grossiste sur les médicaments remboursables

PFHT	Marge Grossiste
0 et 450 €	6,68% avec un minimum de 0,30€
Au-delà de 450 €	0%

Concrètement, la marge grossiste varie de 0,30€ pour les médicaments les moins chers (PFHT ≤ 4,49€) à 30,06€ pour les plus chers (≥450€).

Le mode de calcul de la marge grossiste est le même que le médicament soit un princeps ou un générique.

1.1.13.2. La marge du pharmacien d'officine

La rémunération du pharmacien a plusieurs composantes (hors rémunération des feuilles de soins électroniques et indemnités de garde) dont certaines sont directement liées à la délivrance de génériques :

- La marge légale dont les modalités de calculs sont particulières lorsqu'il s'agit de médicaments génériques non soumis à TFR ou de conditionnements trimestriels.
- La possibilité de capter la marge de l'établissement vendant en gros
- Les remises et ristournes
- La rémunération à la performance liée à des objectifs de substitution et de stabilité de délivrance de génériques (voir Première partie – 2.1.4.).

La marge légale 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 (voir tableau ci-dessous).

Barème de marge du pharmacien sur les médicaments remboursables

Pour la partie du PFHT comprise entre	Marge Pharmacien ⁴¹
0 et 22,90 €	26,10% + 0,53 €
22,91 € et 150 €	10 % + 0,53 €
Au delà de 150 €	6% + 0,53 €

Par exemple :

- Sur un médicament dont le PFHT est de 10 €, le pharmacien percevra une marge de :
 $10 \text{ €} \times 26,10\%^{42} + 0,53 \text{ €} = 3,14 \text{ €}.$
- Sur un médicament dont le PFHT est de 100 €, le pharmacien percevra une marge de :
 $22,90 \times 26,10\% + (100-22,90) \times 10\% + 0,53 \text{ €} = 14,22 \text{ €}.$

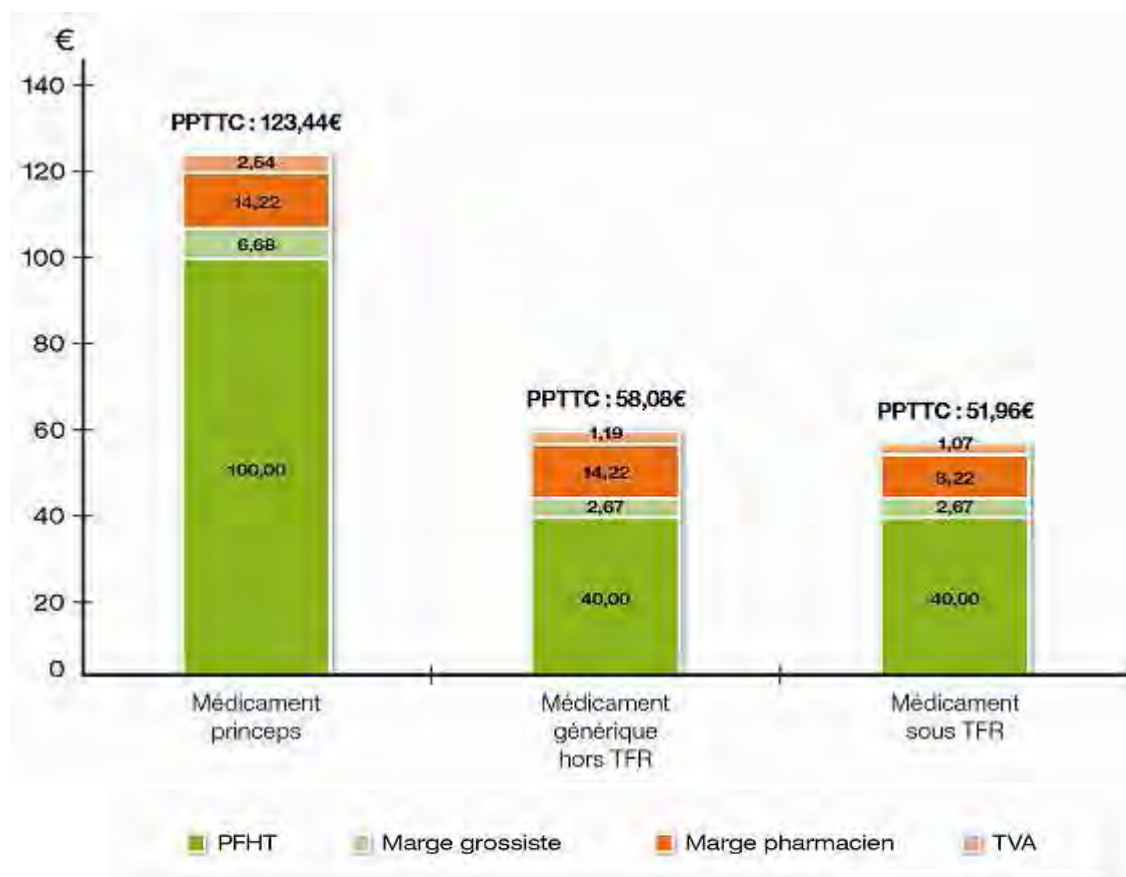
⁴¹ Dans le cas particulier des médicaments génériques hors TFR, la marge pharmacien est calculée à partir du PFHT du médicament princeps.

⁴² 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 €.

Le pharmacien bénéficie d'une marge préférentielle⁴³ (65) 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. Il résulte notamment de cette disposition que lorsque le prix, non soumis à TFR, du médicament de référence baisse, celui de générique baisse également mécaniquement.

Le graphique suivant présente un exemple de décomposition du prix d'un médicament remboursable princeps dont le PFHT est de 100 € et de son générique selon qu'il est ou non soumis au TFR. Dans cet exemple, une décote de 60% a été appliquée au PFHT du médicament générique par rapport à son princeps.

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



Source : Observatoire du médicament, FNMF 2012

S'agissant des **grands conditionnements**⁴⁴ la marge du pharmacien est obtenue en multipliant par trois la marge du pharmacien sur les spécialités correspondant à un mois de traitement à laquelle est appliquée une décote de 10% (66) : marge pharmacien pour un conditionnement trimestriel = (marge pharmacien pour le traitement mensuel x 3) x 0,90.

⁴³ 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 1998 relatif à la rémunération de la pharmacie, intervenu entre le Ministère de la l'emploi et de la solidarité et les représentants des pharmaciens d'officine.

⁴⁴ Conditionnements trimestriels correspondant à trois mois de traitement pour lesquels un conditionnement mensuel d'un mois de traitement existe.

Ce nouveau dispositif de calcul des marges est entré en vigueur le 1^{er} juillet 2012. Il résulte des négociations intervenues dans le cadre de la nouvelle convention pharmaceutique signée par le directeur de l'UNCAM et les trois syndicats représentatifs des pharmaciens d'officine le 4 avril 2012, à laquelle l'UNOCAM a adhéré⁴⁵ le 16 mai. En échange de cette revalorisation de leur marge pour les conditionnements trimestriels, les pharmaciens se sont engagés à faire progresser la pénétration des conditionnements trimestriels à 55% contre 35% actuellement.

La marge pharmacien des conditionnements trimestriels des médicaments génériques non soumis à TFR reste préférentielle. Concrètement, elle est calculée en multipliant par 3 la marge pharmacien de la boîte mensuelle de référence et en appliquant une décote de 10%.

Lorsque les conditionnements trimestriels ne correspondent pas au triple du conditionnement mensuel de référence, il convient de reconstituer le PFHT et la marge pharmacien de manière à ce qu'il y ait correspondance entre le conditionnement mensuel et le conditionnement trimestriel. Par exemple dans le cas d'un conditionnement mensuel en B/28 n'ayant pas de trimestriel en B/84 mais uniquement en B/90, le préalable est de calculer une référence mensuelle en B/30, soit $PFHT/28 \times 30$ arrondi à 2 décimales (67).

Le dispositif relatif aux « remises et ristournes » et à la captation de la marge grossiste a évolué à compter du 5 janvier 2008.

→ Dispositif en vigueur jusqu'à décembre 2007

- ↳ Remises et ristournes : Les pharmaciens peuvent bénéficier d'une remise d'au maximum 10,74% du prix fabricant hors taxe du générique, accordée par le grossiste ou par le fabricant 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 commerciale⁴⁶ 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 perçues par les pharmaciens (68) 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 (69) 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 (70) 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, CSRP, GEMME⁴⁷ 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

⁴⁵ Courrier d'adhésion envoyé par le président de l'UNOCAM au directeur général de l'UNCAM le 16 mai 2012. A ce jour, l'UNOCAM est en attente d'une publication de cette adhésion au Journal Officiel.

⁴⁶ 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.[...] »

⁴⁷ Association française des généralistes (Généraliste, Même Médicament)

capter la marge grossiste dans le cas de la vente directe (sur tous les médicaments remboursables). A compter du 5 janvier 2008, la « rémunération » des pharmaciens a donc été modifiée, notamment sur les médicaments génériques.

→ Dispositif en vigueur à partir de janvier 2008 (70)

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, les règles applicables aux pharmaciens en matière de remises et ristournes sont les suivantes :

- ↳ 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 (aujourd'hui, environ 40% des ventes de génériques aux officines sont de la « vente directe » et ne passent donc pas par un grossiste) (71).

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.

Cette modification de la composition de la marge de l'officine s'est accompagnée en 2008, afin de répondre aux préconisations prévues par la Loi Chatel, d'une baisse des Prix Fabriquant 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%).

Tableau récapitulatif des composants de la rémunération de l'officine, selon la nature du médicament délivré

		Rémunération du pharmacien
Médicament encore sous brevet		Marge légale (% du PFHT) + 0,53 € Marge préférentielle sur les conditionnements trimestriels Remises et ristournes ne pouvant excéder 2,5% Captation <u>légale</u> de la marge grossiste en cas de vente directe
Médicament princeps	Sous TFR	Marge légale (% du PFHT) + 0,53 € Marge préférentielle sur les conditionnements trimestriels Remises et ristournes ne pouvant excéder <u>17%</u> Captation <u>légale</u> de la marge grossiste en cas de vente directe
	Hors TFR	Marge légale (% du PFHT) + 0,53 € Marge préférentielle sur les conditionnements trimestriels Remises et ristournes ne pouvant excéder 2,5% Captation <u>légale</u> de la marge grossiste en cas de vente directe
Médicament générique	Sous TFR	Marge légale (% du PFHT) + 0,53 € Marge préférentielle sur les conditionnements trimestriels Remises et ristournes ne pouvant excéder <u>17%</u> Captation <u>légale</u> de la marge grossiste en cas de vente directe Rémunération à la performance sur objectif de stabilité (en pratique aucune molécule sous TFR ne fait aujourd'hui partie des objectifs de stabilité de délivrance)
	Hors TFR	Marge préférentielle (% du PFHT du princeps) + 0,53 € Marge préférentielle sur les conditionnements trimestriels Remises et ristournes ne pouvant excéder <u>17%</u> Captation <u>légale</u> de la marge grossiste en cas de vente directe Rémunération à la performance sur objectif de stabilité et de substitution

Remarque : Les remises et ristournes sont entendues en pourcentage du PFHT

1.2. Le marché des génériques

1.2.1. Comparaisons internationales

1.2.1.1. 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 et depuis 1999 les produits d'origine minérale et la phytothérapie (72). Le graphique suivant (72) présente une comparaison des parts de marché des médicaments génériques en valeur et en volume dans 8 pays (Etats-Unis, Royaume-Uni, Allemagne, Canada, Brésil, France, Italie et Japon) en 2011.

Ces données sont issues d'une nouvelle segmentation du marché, réalisée par IMS Health, qui assure la comparabilité des résultats. IMS adopte ainsi une définition plus large du générique que celle qui est admise en France : elle intègre tous les médicaments qui ne sont plus protégés par un brevet (« off patent »). Cet élargissement du périmètre pris en compte implique l'intégration de certaines molécules qui ne sont pas, en France, inscrites au répertoire des génériques telles que le paracétamol et l'acide acétylsalicylique. C'est pourquoi la pénétration des génériques en France apparaît plus élevée avec cette segmentation que lorsque l'on s'en tient au périmètre plus strict du répertoire des génériques (46,6% en volume versus 22%).

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



Source : IMS Health – MIDAS New market segmentation, décembre 2011

Les **Etats-Unis** constituent le premier marché mondial des génériques en volume. En 2011, 75% des prescriptions étaient délivrées avec des génériques aux Etats-Unis. Par ailleurs, en 2011, lorsqu'une offre générique était disponible, elle était délivrée dans 94% des cas (73). 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 » (ou « Hatch-Waxman Act ») qui définit les règles de concurrence entre médicaments génériques et princeps (74).

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. Au final, ces règles sont assez proches de celles qui régissent la mise sur le marché des médicaments génériques en Europe.

Les Etats-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. A noter toutefois qu'aux USA, dans certains états, la substitution générique n'est possible que sur autorisation de la part du prescripteur. Ce dernier peut également refuser la substitution s'il estime qu'il existe des différences entre le générique et le médicament de marque dans l'intérêt du patient (analogie avec la mention NS en France). Par ailleurs, dans certains états, la substitution générique ne peut s'opérer qu'après consentement du patient.

Enfin, les médecins américains sont incités par les assureurs privés à prescrire en Dénomination Commune Internationale.

En matière de prix, ceux des génériques sont en moyenne 80% à 85% moins chers que ceux de leur médicament de référence (75)

En **Europe**, les marchés anglais et allemands sont les plus matures avec plus de 60% de part de marché en volume pour les génériques. L'Italie et même l'Espagne sont considérés comme moins performants du point de vue de la pénétration des génériques. La France qui dépasse les 40% de part de marché en volume (de molécules dont le brevet est arrivé à échéance) mais reste en dessous de la moyenne mondiale est considérée comme un marché qui n'a pas encore optimisé son potentiel de développement des génériques.

Le marché des médicaments génériques au **Royaume-Uni** est le deuxième marché mondial du générique, après les Etats-Unis. 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 82,7% des prescriptions (76). Les médecins anglais sont formés à l'utilisation de la DCI dès leurs études universitaires. Ils disposent par ailleurs d'un dictionnaire des spécialités (« British national formulary⁴⁸ ») qui intègre notamment le coût des prescriptions de tous les médicaments disponibles.
- 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 8 fois sur 10, 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 (77).

⁴⁸ Produit conjointement par la «British Medical Association» et la «Royal Pharmaceutical Society»

- ↪ Un système de claw-back a également été mis en place permettant au pharmacien, lorsqu'il négocie avec l'exploitant un prix inférieur au Drug Tariff, de conserver le différentiel de prix. La Cnamts a évoqué (78) la mise en place d'un dispositif similaire en France qui passerait par un déplafonnement des remises et ristournes accordées aux pharmaciens par les génériqueurs associé à un reversement partiel, à l'assurance maladie, de ces remises négociées (proposition 21). Néanmoins, on peut s'interroger sur l'équité d'un tel mécanisme qui bénéficierait exclusivement aux pharmaciens et à l'assurance maladie. Les assureurs complémentaires et les patients, qui participent également au financement du médicament ne bénéficieraient pas des économies générées.
- ↪ Depuis 2005, les médicaments de marque sont remboursés au même niveau que leurs génériques.
- ↪ Enfin, on peut observer que les prix des médicaments génériques anglais sont en moyenne 75% moins élevés que ceux de leurs princeps, sachant que les prix sont librement fixés par le marché.

Le marché allemand (79) des génériques est, en valeur absolue, le troisième marché après les Etats-Unis. Plusieurs facteurs expliquent le développement des génériques en Allemagne :

- ↪ L'instauration par la réforme Blüm⁴⁹ en 1989 d'un système de prix de référence (« Festbetrag »). L'Allemagne est caractérisée par un système de liberté des prix associé à un plafonnement des remboursements sous la forme de tarifs (80).
 - ↪ 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 2⁵⁰ s'applique aux équivalents thérapeutiques dont les molécules sont chimiquement proches, le niveau 3⁵¹ s'applique aux médicaments dont l'action thérapeutique est jugée comparable, même si les molécules sont différentes. Les médicaments brevetés peuvent théoriquement ainsi se retrouver dans les groupes de niveaux 2 et 3. Ils ont été exonérés du système des « Festbetrag » à compter de 1996 puis y ont été réintégrés en 2004 (81). Une même présentation ne peut appartenir qu'à un seul groupe.
 - ↪ Pour déterminer les tarifs de référence, l'Association fédérale des caisses d'assurance maladie identifie une « présentation standard » qui correspond à la présentation la plus vendue. Les prix de cette présentation sont observés et un prix médian est calculé pour cette présentation. Il servira de base de calcul aux tarifs de référence des autres présentations du groupe, en fonction de la taille et du dosage (82). Une mise à jour régulière des tarifs de référence est réalisée.
 - ↪ Les médecins ont l'obligation de prévenir leurs patients lorsqu'ils prescrivent un médicament dont le prix est supérieur au tarif de référence car dans ce cas, le différentiel reste à la charge du patient. Cette obligation constitue une incitation à la prescription des médicaments les moins chers.
- ↪ Plusieurs dispositifs incitatifs ont été mis en place pour favoriser la prescription de médicaments génériques par les médecins (83) :
 - ↪ 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 (réforme Seehofer). En cas de dépassement du plafond fixé par un accord entre l'union des caisses d'assurance maladie et l'union régionale des médecins conventionnés, les médecins étaient susceptibles de devoir reverser une partie des honoraires

⁴⁹ Du nom du Ministre du travail et des affaires sociales Norbert Blüm, cette réforme a également introduit dans le modèle allemand un ticket modérateur pour les médicaments non soumis au tarif de référence.

⁵⁰ Introduit en 1992

⁵¹ Introduit en 1993

perçus. Cette disposition a fait évoluer le comportement de prescription des médecins en faveur des médicaments génériques. Ce système a été abandonné en 2002.

- ↳ Au début des années 2000, un système d'objectifs quantifiés de prescription a été substitué à celui des budgets plafond, les objectifs régionaux étant fixés en fonction des dépenses de l'année précédente et des besoins de santé exprimés par la population.
- ↳ En 2006, le dispositif d'encadrement des coûts de la prescription a été renforcé par la mise en place d'un système de « bonus-malus ». Ce système prévoit la mise à disposition des médecins d'une table de référence qui précise les médicaments utilisables pour le traitement d'une pathologie donnée. Un coût moyen par groupe de médicament est également indiqué et le dépassement individuel de ce coût moyen est financièrement sanctionné. Parallèlement, un bonus est prévu si les dépenses engagées par les prescriptions du médecin restent inférieures à la moyenne.
- ↳ 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 explicitement. Depuis 2011, le patient peut également refuser la substitution mais doit dans ce cas financer le surcoût engendré.
- ↳ La rémunération des pharmaciens est peu dépendante du prix des médicaments (76).
- ↳ Lorsque le patient accepte un générique dont le prix est inférieur de 30% au tarif de référence du groupe d'équivalents thérapeutiques ou du prix retenu dans le cadre des appels d'offre, il est alors dispensé de toute franchise (76).
- ↳ En Allemagne, la réforme du système pharmaceutique allemand en 2010 a mis en place un contrôle des prix des nouveaux médicaments et la prise en compte des prix pratiqués dans d'autres pays pour déterminer les prix en Allemagne pour les nouveaux médicaments (84).

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.

A noter que les Caisses d'assurance maladie allemandes ont la possibilité de lancer des **procédures d'appel d'offre** pour les médicaments génériques comme pour les médicaments de référence.

Une étude ayant procédé à une revue de la littérature sur les politiques de prix des génériques en Europe constate néanmoins que **les procédures d'appel d'offres mises en place par exemple en Allemagne et en Belgique permettent au système d'assurance maladie de faire des économies de court terme mais s'avèrent préjudiciables sur le long terme en matière d'investissement et de développement des génériques** (85). La concentration de l'offre induite par les appels d'offre augmente les risques de rupture d'approvisionnement. Par ailleurs, l'expérimentation qui a été conduite en Belgique avec la mise en place d'un appel d'offre sur la simvastatine a montré que ce type de dispositif pouvait également se traduire par une augmentation des coûts. En effet, les prix de la simvastatine ont effectivement été tirés à la baisse. Néanmoins, les économies réalisées ont été plus que compensées par une augmentation des dépenses sur la classe des statines car les prescripteurs ont reporté leurs prescriptions sur des molécules plus coûteuses (atorvastatine et rosuvastatine). Au total, les dépenses de statines ont augmenté de 6,5%.

Le tableau suivant montre que des discussions sur les dispositifs d'appel d'offre en médecine ambulatoire sont en cours dans presque tous les pays européens.

Tableau comparatif européen des dispositifs d'appel d'offre en ville

	France	Allemagne	Belgique	Espagne	Italie	Pays-Bas	Royaume-Uni
Existence d'un mécanisme d'appels d'offres (ambulatoire)	Non	Oui, dans tout le pays et uniquement pour les nouveaux médicaments	Non, mais une expérimentation a été lancée sur certaines classes (ex : statines) puis abandonnée.	Non	Non	Oui, dans tout le pays	Non
Si oui, sur quels critères sont négociés les prix ?	-	Par substance active, par produit, par indication thérapeutique	-	-	-	Par substance active, par produit,	-
Si oui, quels acteurs sont impliqués dans le mécanisme d'appels d'offres	-	Caisses d'assurance maladie et industriels du médicament	-	-	-	Assureurs, pharmacies et industriels du médicament	-
Discussions concernant la mise en place d'un système d'appels d'offres	Oui, au niveau de l'assurance maladie obligatoire et du parlement.	Oui, au niveau du gouvernement et des caisses d'assurance maladie.	Oui, au niveau du gouvernement et des caisses d'assurance maladie.	Non	Oui, au niveau des autorités locales de santé (21 régions)	Oui, au niveau des caisses d'assurance maladie.	Oui, au niveau du gouvernement

Source : Observatoire du médicament, FNMF à partir des données EGA 2011, AIM⁵² 2012, ESIP⁵³ 2012

⁵² Association internationale de la Mutualité

⁵³ European Social Insurance Platform (Plateforme européenne des institutions de protection sociale)

Le marché des médicaments génériques est plus développé aux Etats-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 suivant présente une comparaison des principaux leviers de croissance des médicaments génériques dans les principaux pays européens.

Comparaison européenne des principaux leviers de croissance des médicaments génériques

	France	Belgique	Allemagne	Italie	Pays-Bas	Espagne	Royaume-Uni
Système de fixation des prix	Les prix des médicaments remboursables sont administrés	Les prix des médicaments remboursables sont administrés.	Libre. Mais existence d'un système de tarif de remboursement maximum couplé à un système d'appels d'offres.	Oui. Les prix sont administrés avec décote minimale de 20% pouvant aller jusqu'à 60% dans le cadre des négociations de prix avec l'agence italienne du médicament	Oui. Mécanisme de prix de référence pour les médicaments avec un effet thérapeutique équivalent.	Oui. Les prix sont administrés et s'accompagnent d'une décote de 40%.	Libre. Mais les génériques ne peuvent pas être plus chers que les médicaments de référence.
Existe-t-il une liste officielle des médicaments génériques ?	Oui, le répertoire des groupes génériques, publié par l'ANSM.	Oui. Une liste officielle est publiée par l'Agence Fédérale des Médicaments (AFMPS-FAGG) et par l'Institut National de l'Assurance Santé Assurance (INAMI). Elles présentent tous les produits de référence avec leurs génériques autorisés.	Non, mais les génériques sont classés dans des groupes de médicaments interchangeables « jumbo groups » qui intègrent les mêmes principes actifs, mais également leurs équivalents thérapeutiques.	Oui. Sur liste officielle de l'agence italienne de pharmacie (86)	Non	Non mais les génériques sont inscrits sur la liste des médicaments remboursables.	Non
Existe-t-il un système de tarif forfaitaire de remboursement ?	Oui, certains groupes sont soumis à un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR)	Oui. Dans le cadre d'une classe thérapeutique de niveau ATC5 comprenant au moins une présentation générique.	Oui. Par classes thérapeutiques ou pharmacologiques (jumbo groups depuis 2004).	Oui. Par substance active. Egalement par classes thérapeutiques dans certaines régions (statines et inhibiteurs de la pompe à protons)	Voir « Système de fixation des prix »	Oui. Le prix des génériques est régulé par des listes officielles de tarifs de remboursement	Oui pour les médicaments prescrits en DCI.

	France	Belgique	Allemagne	Italie	Pays-Bas	Espagne	Royaume-Uni
Existe-t-il un droit de substitution par le pharmacien ?	Oui, dans le périmètre du répertoire des groupes génériques.	Oui. Depuis début 2012, les pharmaciens peuvent substituer certaines classes de médicaments (antibiotiques, antifongiques et inhibiteurs de la pompe à protons) lorsque la prescription est libellée en DCI.	Oui. La substitution est obligatoire sauf mention contraire du médecin	Oui. La substitution générique est légalement autorisée. Le médecin peut toutefois s'opposer à la substitution	Non, mais le pharmacien choisit le médicament qu'il délivre lorsque la prescription est libellée en DCI.	Oui. Le développement de la prescription en DC facilite la délivrance des produits les moins chers avec une préférence pour les médicaments génériques. Dans certains cas, les pharmaciens peuvent délivrer le médicament de référence si son prix correspond à celui du tarif de référence ou s'il est qualifié de non substituable.	Non, mais les prescriptions sont le plus souvent libellées en DCI.
Existe-t-il un mécanisme d'incitations à la prescription de génériques par les médecins ?	Oui. Incitation financière pour 5 classes thérapeutiques. Obligation de prescrire en DCI les molécules du répertoire.	Oui. Le niveau de prescription en DCI des médecins est suivi. Le budget du médecin est lié au niveau de performance de sa prescription en dénomination commune par rapport à la prescription moyenne de la profession.	Oui. Incitation à prescrire les produits les moins chers et possibilité d'obtenir une part des remises si le médicament fait partie d'un contrat de remise entre le fabricant et l'assurance maladie.	Oui. Restrictions budgétaires pour les médecins en fonction de mesures réglementaires variables d'une région à l'autre selon les objectifs de l'autorité locale. Les médecins sont incités à prescrire le traitement le moins coûteux par les autorités de santé locales. Obligation de prescrire en DCI depuis août 2012.	Oui, par un meilleur remboursement des compagnies d'assurance en cas de prescription d'un médicament moins cher. Les médecins sont encouragés à prescrire en DCI.	Oui. De type allocation d'un budget supplémentaire.	Oui en cas de prescription en DCI ou d'atteinte d'objectifs de budget limité de prescription.

	France	Belgique	Allemagne	Italie	Pays-Bas	Espagne	Royaume-Uni
Existe-t-il un dispositif d'incitation à la délivrance de génériques par les pharmaciens ?	Oui. Marge préférentielle et paiement à la performance.	Non. Aucune incitation financière mais sanction financière prenant la forme d'une récupération, par la caisse d'assurance maladie, des remises octroyées par les fabricants	Non. Pas d'incitation financière à la délivrance de générique. Le montant de la rémunération est fixe par ordonnance	Non. Système de marge fixe pour les pharmaciens concernant les génériques (26,7%). A noter, 8% du prix public peut toutefois être redistribué par les forces de ventes à la chaîne de distribution afin d'inciter à la délivrance des médicaments génériques	Oui, par un meilleur remboursement des compagnies d'assurance en cas de délivrance d'un médicament moins cher.	Non. Pas d'incitation financière à la délivrance de génériques	Non. La rémunération du pharmacien est indépendante de la nature du médicament. Il peut percevoir la différence entre le prix d'achat et le montant remboursé.
Existe-t-il un dispositif d'incitation pour les patients ?	Oui. Tiers payant contre générique.	Non mais existence de sanctions. Si le patient refuse le générique, il doit payer la différence de prix avec le médicaments de référence ou, pour les antibiotiques, antifongiques et inhibiteurs de la pompe à protons, la totalité du prix.	Non. Les patients peuvent aussi refuser la substitution	Oui. Les patients peuvent refuser le générique mais ils sont alors redevables d'un ticket modérateur de 4 euros par boîte de princeps (87).	Oui. Les patients peuvent être amenés à financer une partie de la différence de prix entre le générique et le princeps.	Non. Les patients peuvent aussi refuser la substitution	Non. La plupart des patients ne font pas d'avance de frais.

Source : Observatoire du médicament FNMF à partir des données de l'EGA et de l'AIM, 2011 et 2012

IMS Health estime que la France, les USA et le Royaume-Uni sont les pays qui devraient voir la part de marché des génériques progresser le plus d'ici 2015. Ceci s'explique notamment par les prochaines expirations de brevets qui concerne un nombre important de molécules dont le prix est élevé et les espoirs de ventes importants (cf. graphiques ci-dessous).

Exemples de pertes de brevet au sein des marchés les plus importants

Date d'expiration du brevet	Etats-Unis		Japon	Royaume-Uni	France	Allemagne
2011	Lipitor® Advair® Diskus® Zyprexa®	Levaquin® Xalatan® Femara®	Actos®	Lipitor® Zyprexa® Clexane® Xalatan® Femara®	Zyprexa® Xalatan® Femara®	Clexane® Zyprexa® Xalatan® Femara®
2012	Plavix® Seroquel® Singulair®	Actos® Lexapro® Diovan®	Seroquel®	Seroquel® Singulair®	Singulair®	Seroquel®
2013	Oxycontin® Aciohex®	Zometa® Xeloda®	Aricept® Diovan® Plavix®	Seretide® Xeloda®	Seretide® Xeloda®	Xeloda®
2014	Nexium® Cymbalta®	Copaxone® Celebrex®	Abilify®	Abilify® Celebrex®	Abilify® Celebrex®	Abilify® Celebrex®
2015	Abilify® Gleevec®	Namenda®	Alimta® Spiriva®	Spiriva® Alimta®	Alimta® Spiriva®	Spiriva® Alimta®

Source: IMS Institute for Healthcare Informatics " The Global Use of Medicines: Outlook Through 2015" - mai 2011

Le tableau suivant présente quelques éléments chiffrés relatifs au poids économique en ville et en France des médicaments cités plus hauts dont les brevets devraient expirer entre 2011 et 2015. En ville en 2011, ces neuf médicaments (Alimta® n'est pas disponible en ville) ont représenté un chiffre d'affaires de près d'1,2 milliards d'euros. Le potentiel d'économie d'une perte de brevet de ces spécialités est donc très important pour le régime obligatoire comme pour les complémentaires.

Données de ventes et de remboursement en ville et en France des pertes de brevet citées dans le tableau précédent (2011 en millions d'euros)

	Chiffre d'affaires	Remboursement du régime obligatoire	Ticket modérateur
Zyprexa®	115	103	11
Xalatan®	87	60	26
Femara®	80	80	0
Singulair®	180	131	48
Seretide®	384	295	88
Xeloda®	35	35	0
Abilify®	122	108	13
Celebrex®	27	20	7
Spiriva®	140	115	25
Total	1171	947	218

Source : Observatoire du médicament FNMf à partir des données IMS Health 2011

1.2.1.2. 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.

Deux études ont récemment tenté l'expérience d'une comparaison européenne des prix des génériques en se basant sur un échantillon similaire de molécules et utilisant la même source de données (IMS Health). Elles ont abouti à de très différentes conclusions :

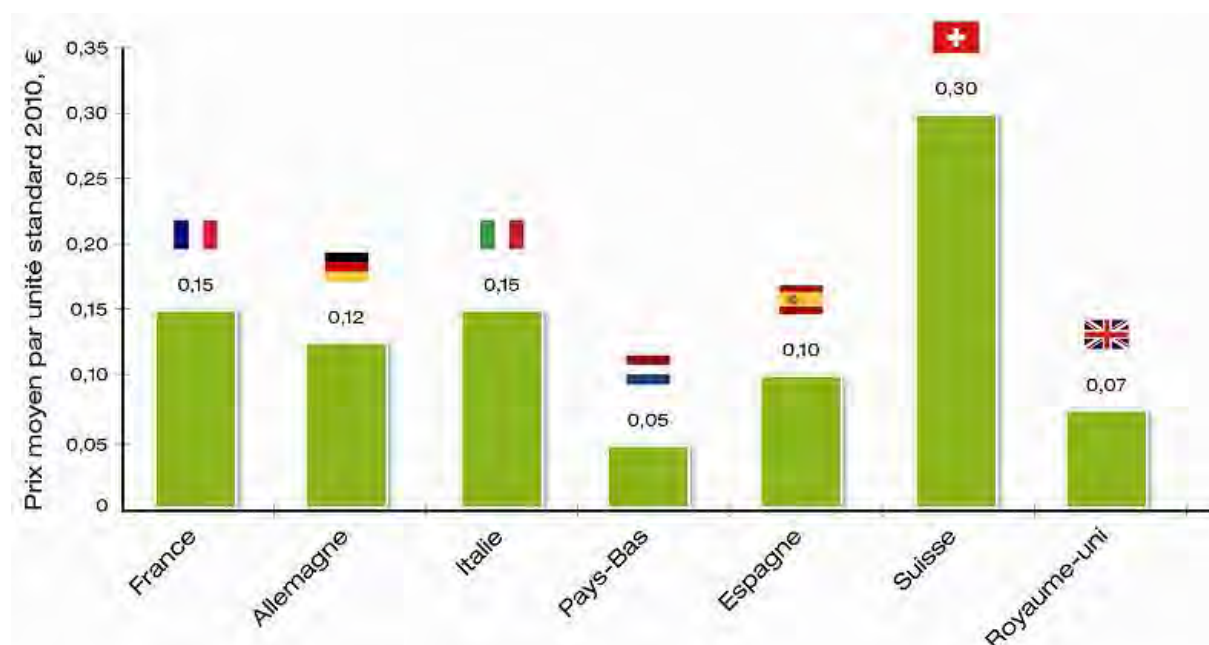
- La première publiée par le Gemme en mars 2011 (88) a porté sur 74 molécules (195 présentations en France et 457 en Europe) représentant 80% du chiffre d'affaires réalisé en France, à partir des données IMS Health de juillet 2010. L'objectif annoncé de cette étude était de comparer « le coût de la consommation de médicaments génériques » de la France à celui de 10 autres pays européens (Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, Finlande, France, Italie, Pologne, Portugal et Royaume-Uni). Ce sont les prix fabricant hors taxe (PFHT) par unité standard (comprimé ou gélule) qui ont été comparés. L'analyse économétrique a porté sur les prix moyens des différents pays, non pondérés par les chiffres d'affaires.

Le prix moyen d'une unité standard de génériques en France est de 0,45€, soit 4% moins élevé que la moyenne européenne de 0,47€. L'étude place donc la France en 6^e position : moins chère que l'Autriche, la Belgique, l'Allemagne, le Portugal et le Royaume-Uni mais plus chère que l'Espagne, l'Italie, la Finlande et la Pologne. Cet écart de prix se creuse si l'on ne tient compte que des molécules les plus récemment tombées dans le domaine public (après 2005). Il atteint alors 15%.

- La seconde étude a été publiée par la Cnamts (89) en septembre 2011 et a porté sur 74 molécules (85% des montants remboursés de génériques) dans 7 pays européens (Allemagne, Italie, Pays-Bas, Espagne, Suisse, Royaume-Uni et France) à partir des données IMS Health de 2010. Le critère de comparaison retenu était le prix moyen par unité standard (unité de prise du médicament), pondéré par les volumes.

Il ressort de cette étude que le prix moyen d'une unité standard était de 0,15€ en France, c'est-à-dire en seconde position (ex-æquo avec l'Italie) moins cher que la Suisse, mais plus cher que tous les autres pays étudiés.

Comparaison européenne des prix moyens des génériques, pondération par les volumes
Statines, inhibiteurs de la pompe à protons, IEC-Sartans (74 molécules)



Source : Dépenses de médicaments en 2010, Assurance Maladie, 29 septembre 2011 à partir des données IMS Health 2010

Une analyse plus détaillée a été réalisée sur les trois classes représentant près d'un tiers des remboursements en 2010 : les statines (hypolipémiants), les inhibiteurs de la pompe à protons (anti-ulcéreux) et les IEC-Sartans (antihypertenseurs).

La Cnamts conclut que les prix des génériques sont moins élevés dans les pays qui privilégient une mise en concurrence des fabricants pour exercer une pression à la baisse sur les prix.

Les différences de résultats de ces deux études s'expliquent par plusieurs éléments :

- ↳ Le panel des pays étudiés n'est pas identique (voir tableau ci-dessous) ce qui a un impact important pour identifier le positionnement de la France.
- ↳ Le choix de la méthodologie de calcul du prix du générique. Dans les deux études, c'est l'unité standard qui a été retenue, mais le Gemme n'a pas effectué de pondération par les quantités contrairement à la Cnamts. C'est ce qui explique la forte différence entre le prix moyen du générique en France selon le Gemme (0,45€) et selon la Cnamts (0,15€) alors que les molécules comparées sont les mêmes. Ces deux approches méthodologiques sont pertinentes mais correspondent à deux angles de vue distincts, le Gemme a une approche industrielle qui compare les prix des produits, sans intégrer la structure de consommation de chaque pays. La Cnamts s'intéresse plus à comparer la dépense pharmaceutique dans chaque pays et intègre donc nécessairement une pondération par les quantités vendues.

Claude Le Pen a très bien illustré cette différence méthodologique (90) : « Prenons deux produits, appartenant à deux classes thérapeutiques différentes, dont les prix respectifs sont de 10 et 2 euros en France et de 12 et 3 euros « à l'étranger » : la France est donc moins chère en moyenne non pondérée (6 euros vs 7,5) ; mais si les consommations respectives des deux produits sont de 75 et 25 unités en France et de 50 et 50 unités « à l'étranger », les prix moyens pondérés sont respectivement de 8 euros et 7,5 euros : la France devient plus chère ! La pondération change la conclusion. Les résultats des deux études ne sont donc pas nécessairement contradictoires et, si les deux pratiques (pondération et non pondération) peuvent se justifier, il convient de les interpréter de manière adéquate. Si l'on ne s'intéresse qu'au mécanisme de détermination des prix dans l'absolu en considérant identiquement chaque produit, quelle que soit sa classe et quel que soit son CA (ce qui serait logique du point de vue du Gemme), alors l'approche non pondérée est légitime. Si au contraire on cherche à mesurer l'impact des prix des génériques sur la dépense pharmaceutique (ce qui est le problème de la Cnamts) alors l'approche pondérée est la bonne. La différence des points de vue détermine la différence des résultats. »

Tableau comparatif des méthodologies utilisées respectivement par le Gemme et la Cnamts dans leur étude de comparaison européenne des prix des médicaments génériques

	Etude Gemme	Etude Cnam
Nombre de molécules comparées	74 molécules représentant 80% du chiffre d'affaires réalisé en France	74 molécules représentant 85% des montants remboursés
Unités de prix	PFHT moyen par unité standard	PFHT moyen par unité standard
Source des données	IMS Health 2010	IMS Health 2010
Pays étudiés	Allemagne Autriche Belgique Espagne Finlande France Italie Pologne Portugal Royaume-Uni	Allemagne Espagne France Italie Pays-Bas Royaume-Uni Suisse
Pondération	Non	Par les quantités
Angle d'analyse	Industriel : ne prenant pas en compte les structures de consommation propre à chaque pays	Dépense pharmaceutique : intégrant la structure de consommation de chaque pays.

Source : FNMF, à partir des études Cnamts et Gemme

On voit bien qu'il est aujourd'hui difficile de se faire une idée précise et objective du niveau de prix des génériques en France par rapport aux autres pays européens. Les prix des génériques pratiqués dans différents pays européens sont le reflet de contraintes démographiques, réglementaires, économiques et institutionnelles, sans parler des pratiques médicales qui peuvent considérablement varier d'un pays à l'autre.

Il ressort tout de même de ces études que les médicaments génériques en France n'ont pas encore tenu toutes leurs promesses en termes d'économies et qu'il reste encore une marge de manœuvre significative d'économie par les prix, surtout pour les molécules générant le plus de volume en France et en Europe. Reste à identifier et pondérer de manière équitable les leviers les plus adaptés pour tirer le coût du médicament générique à la baisse.

1.2.2. Le marché français des génériques

1.2.2.1. Un marché en repli : une situation historique

En 2011, le marché des médicaments génériques⁵⁴ en ville a atteint un chiffre d'affaires de 4,6 milliards € mais perd en dynamisme par rapport aux précédentes années (seulement +1,5% par rapport à 2010). L'année 2011 marque une rupture dans la dynamique du générique en France : le marché s'essouffle.

En volume, les ventes de génériques ont reculé en 2011 (- 3,1% par rapport à 2010) ce qui représente une situation inédite en France alors que les ventes de princeps du répertoire ont progressé de 7,7% sur la même période. Les médicaments génériques restent fortement concurrencés par les médicaments dits de marque qu'ils soient protégés ou non par des brevets.

Parmi les groupes ayant le plus contribué au recul des ventes de génériques, on peut citer :

- Le retrait des spécialités à base de dextropropoxyphène le 1^{er} mars 2011, suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de cette molécule par l'Agence européenne du médicament. L'association fixe dextropropoxyphène/paracétamol était en 2010 la troisième « molécule » la plus prescrite au sein du répertoire, juste après la lévothyroxine et l'amoxicilline.
- Le retrait de l'AMM des spécialités à base de buflomedil le 7 février 2011 (groupe Buflomedil 150mg comprimés pelliculés) après réévaluation du rapport bénéfice/risque de la molécule par l'ANSM.
- Un fort recul des ventes de génériques (-11%) entre 2010 et 2011 dans le groupe Clopidogrel 75mg, comprimés qui s'explique en partie par la communication faite par le laboratoire princeps sur la différence de sel des génériques (hors autogénérique) par rapport au princeps (voir Première partie – 2.2.2). Si près de 30% des ventes des génériques du clopidogrel se sont reportées vers le médicament de référence (Plavix®), ce n'est pas le cas des 70% restant. Concomitamment à cette diminution des ventes de clopidogrel, on observe une progression des ventes d'acide acétylsalicylique et de la spécialité Duoplavin® (association fixe clopidogrel/acide acétylsalicylique).
- Le recul des ventes de génériques des groupes à base de lévothyroxine (-32%), probablement suite à la mise en garde de l'ANSM concernant la substitution de cette molécule (voir Première partie – 2.2.1)

Au total, près de 650 millions de boîtes de médicaments génériques ont été vendues en 2011 en officines. Les laboratoires Mylan, Biogaran (groupe Servier), Téva Santé ou bien encore Sanofi sont leaders sur le marché français : ils cumulent plus de 75% du marché en volume.

Malgré le repli des génériques, près d'une boîte sur quatre vendue en officines était un médicament générique en 2011.

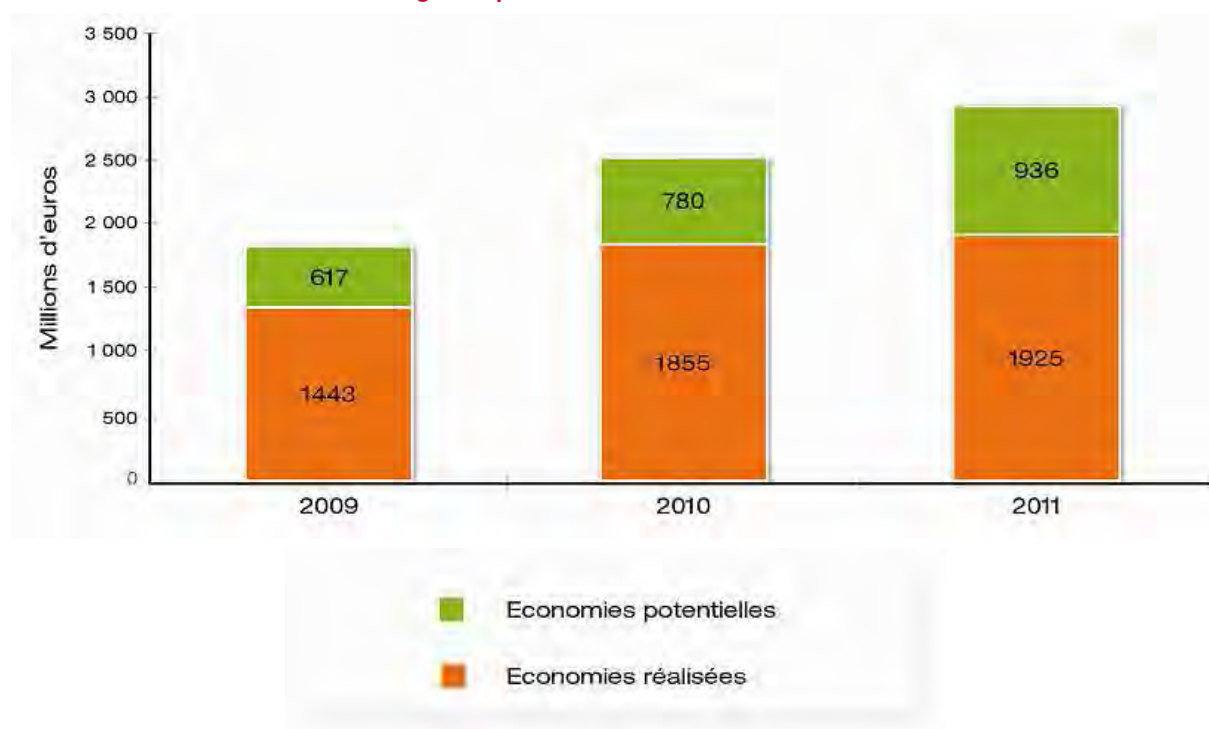
1.2.2.2. Des économies qui progressent peu et des marges de manœuvres qui demeurent importantes

Au 31 décembre 2011, au sein du répertoire officiel des groupes génériques, la substitution des médicaments princeps par des médicaments génériques s'est établie à 76,3% en moyenne, un taux bien inférieur à l'objectif fixé (80%) et au niveau de substitution observé en 2010 (78,9%).

⁵⁴ Marchés prescrit et non prescrit

La substitution générique a toutefois permis d'éviter des dépenses supplémentaires pour le système de santé de l'ordre de 1,92 milliard € contre 1,85 milliard € en 2009⁵⁵. Les économies réalisées ont progressé de 3,8% en 2011, un rythme beaucoup moins soutenu comparé aux précédentes années.

Evolution des économies liées aux génériques entre 2009 et 2011



Source : Observatoire du médicament, FNMF à partir des données IMS Health et du répertoire officiel des génériques.

Malgré de bons résultats apparents en matière d'économies réalisées, on constate que des marges de manœuvre économiques importantes restent réalisables. Si la substitution générique avait été totale en 2011, il aurait été possible de générer 936 millions d'euros d'économies supplémentaires. Depuis 2007, il s'agit du niveau d'économies potentielles le plus important constaté.

1.2.2.3. Le recours aux génériques régresse

Depuis 2008, au sein du répertoire, on constate que la part des médicaments génériques (en volume) se réduit au profit des médicaments de marque ayant perdu leur brevet (médicaments de référence). Ainsi, lorsqu'il est possible de recourir aux génériques, ce sont les princeps qui sont délivrés par les pharmaciens.

On assiste également à un phénomène d'érosion des prescriptions des médicaments appartenant au répertoire des génériques vers des médicaments encore protégés par un brevet, sous la pression de la visite médicale des laboratoires pharmaceutiques princeps.

Le Mémento médicament 2009 publié par la Mutualité Française en juin 2010 a illustré ce phénomène sur la classe des statines. Le choix de cette classe était motivé par trois principales raisons :

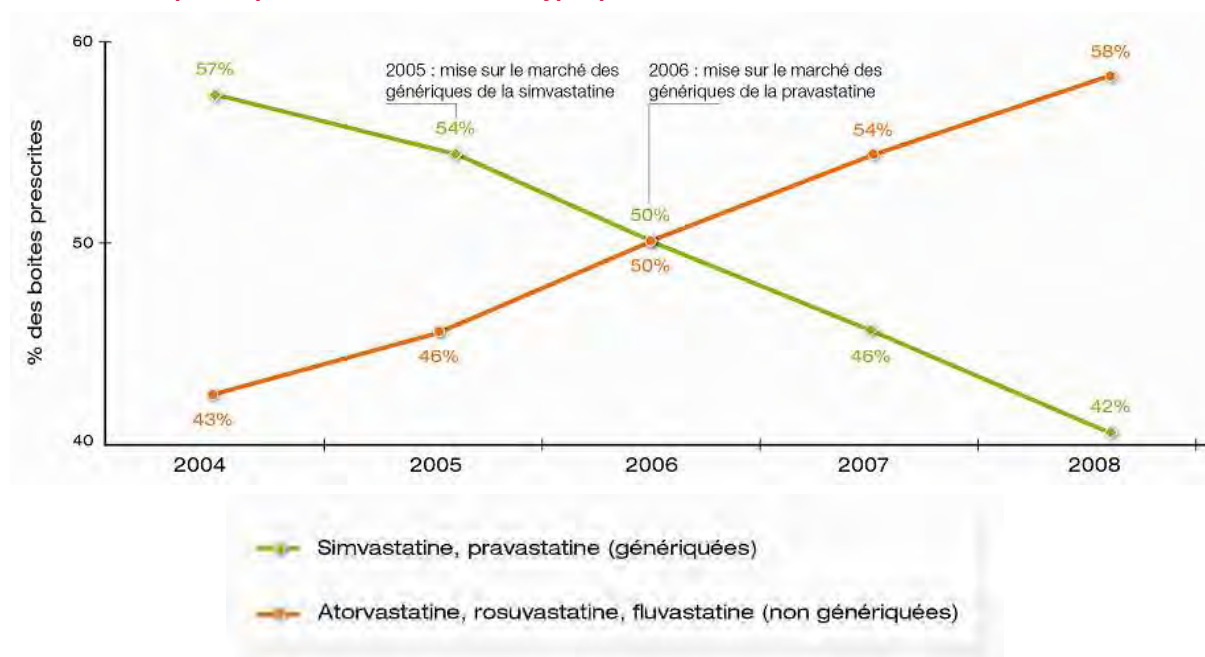
⁵⁵ Les économies réalisées concernent l'ensemble des acteurs du système de santé (Assurance maladie obligatoire, assurances complémentaires santé et ménages) sur la base du chiffre d'affaires des médicaments génériques réalisé sur l'année considérée à partir du Répertoire officiel des génériques. Les économies réalisées ne peuvent pas se cumuler d'une année à l'autre.

- ↳ La classe des statines (ATC C10A1) était la deuxième classe thérapeutique la plus remboursée en 2008 après les inhibiteurs de la pompe à protons (1,28 milliard € présentés au remboursement).
- ↳ Elle comprenait des statines substituables par des génériques et des statines non substituables (protégées par des brevets).
- ↳ Elle faisait l'objet d'engagements de maîtrise médicalisée sur les montants présentés au remboursement et sur les prescriptions au sein du Répertoire officiel des génériques.

Cinq molécules composent la classe des statines : l'atorvastatine (Tahor®, Pfizer), la rosuvastatine (Crestor®, AstraZeneca), la fluvastatine (Fractal®, Pierre Fabre et Lescol®, Novartis), la pravastatine (Elisor®, BMS et Vasten®, Sanofi Aventis) et la simvastatine (Zocor®, MSD Chibret).

Parmi ces statines, l'atorvastatine, la rosuvastatine et la fluvastatine n'étaient pas substituables par des génériques au cours de la période étudiée, étant encore protégées par un brevet⁵⁶ ; la simvastatine et la pravastatine étaient en revanche tombées dans le domaine public et avaient des versions génériques respectivement depuis 2005 et 2006.

Evolution des prescriptions de médicaments hypolipémiants



Source : Observatoire du médicament, FNMF à partir des données IMS Health 2009

Le graphique révèle ainsi deux tendances :

- ↳ une diminution continue des prescriptions de statines disposant de génériques : entre 2004 et 2008, le pourcentage d'unités prescrites de statines disposant de génériques dans la classe des statines est passé de 57% à 42%.
- ↳ une augmentation continue des prescriptions de statines protégées par des brevets : entre 2004 et 2008, le pourcentage d'unités prescrites de statines protégées par des brevets dans la classe des statines est passé de 43% à 58%.

⁵⁶ Bien que des présentations génériques de la fluvastatine aient été commercialisées au dernier trimestre 2008, il a été choisi de considérer la fluvastatine comme une statine non substituable dans le cadre de cette démonstration, compte tenu de la période étudiée (5 ans) et de sa faible commercialisation en présentation générique pendant cette période.

En 2004, avant la commercialisation des versions génériques, le duo simvastatine/pravastatine représentait 57% des prescriptions de cette classe contre 43% pour le trio atorvastatine/rosuvastatine/fluvastatine.

Les mises sur le marché des génériques de la simvastatine en 2005 et de la pravastatine en 2006 ont inversé la tendance : ainsi en 2007, les statines protégées par des brevets cumulent 54% des prescriptions pour atteindre 58% en 2008.

Cette analyse comparative met en exergue **une fuite progressive des prescriptions de statines génériquées vers des statines encore protégées par un brevet**, qui ont le même rapport efficacité/tolérance que les statines génériquées, mais qui sont plus coûteuses et non substituables.

La Haute Autorité de Santé dans un rapport (91) mis à jour en septembre 2010 a présenté une évaluation de l'efficience des stratégies hypolipémiantes. Elle indique notamment que « sur ce critère de mortalité toutes causes, les statines qui sont à la disposition des médecins en France ne se distinguent pas, même si deux molécules se singularisent par un haut niveau de preuve de l'estimation de leur efficacité (la pravastatine, la simvastatine). » En matière de tolérance « les statines possèdent généralement un bon profil de tolérance sans réelle possibilité de les distinguer ». Enfin, la HAS conclut que « les différentes statines n'ont pas d'effet significativement différent en termes de mortalité toute cause. » Le transfert de prescription des statines génériques vers les statines non génériquées ne se justifie donc pas du point de vue de la qualité de la prise en charge des patients.

Ce phénomène d'érosion du répertoire des génériques, illustré dans le Mémento Médicament 2009 avec les statines, existe dans la plupart des classes thérapeutiques au sein desquelles cohabitent une offre de molécules génériques et une offre de molécules encore protégées par un brevet.

Ce déplacement des prescriptions nuit considérablement au développement du marché des génériques en France et va à l'encontre de l'intérêt général, détournant une partie des ressources des financeurs (Assurance maladie obligatoire, complémentaires et patients) vers des traitements plus coûteux sans bénéfice thérapeutique par rapport aux médicaments génériques contournés, alors qu'elles devraient être plutôt affectées au financement des innovations thérapeutiques.

Tableaux de synthèse de la part de marché des génériques dans le marché total

En valeur	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Médicaments génériques	10%	11%	13%	13,5%	14,9%	15,2%
Reste du marché	90%	89%	87%	86,5%	85,1%	84,8%

En volume	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Médicaments génériques	15,9%	18,2%	20,6%	21,2%	22,6%	22,0%
Reste du marché	84,1%	81,8%	79,4%	78,8%	77,4%	78,0%

Source : Observatoire du médicament, FNMF à partir des données IMS Health 2012

1.2.3. Remboursements de génériques par les complémentaires santé

Les complémentaires santé (mutuelles, assureurs et instituts de prévoyance) ont remboursé 1,856 milliards d'euros de médicaments inscrits au répertoire entre mai 2011 et juin 2012 (CMA juin 2012), dont 62% de médicaments génériques et 38% de princeps. Les remboursements des AMC au sein du répertoire représentent exactement un tiers de leurs remboursements de médicaments.

Remboursements de médicaments du répertoire par les complémentaires santé

CMA juin 2012

Ticket modérateur	Médicaments sous brevets	Princeps	Génériques	Total
Répertoire hors TFR	-	578,8	951,1	1 529,9
Répertoire TFR	-	121,7	205,0	326,7
Total Répertoire	-	700,4	1 156,2	1 856,6
Total marché	3 743,3	700,4	1156,2	5 599,8

Source : Observatoire du médicament FNMf à partir des données IMS Health 2012

La moitié des remboursements est concentrée sur les 54 premiers groupes génériques. Les cinq premiers groupes remboursés représentent 10% des remboursements des complémentaires santé.

Remboursement des complémentaires au sein du répertoire des cinq premiers groupes génériques

Millions d'euros - CMA juin 2012

	Génériques	Princeps	Total	% Génériques
Oméprazole 20mg, gélules gastro-résistantes	46,7	8,3	54,9	85%
Esoméprazole 40mg, gélules gastro-résistantes	17,6	18,9	36,6	48%
Diacerheine 50mg Gélule	22,0	14,0	35,9	61%
Clopidogrel 75mg comprimés	17,9	15,3	33,2	54%
Esoméprazole 20mg comprimés gastro-résistants	17,4	15,5	32,9	53%
Total 5 premiers groupes	122	72	193	63%
Total répertoire	1 156	700	1 857	62%

Source : Observatoire du médicament FNMf à partir des données IMS Health 2012

De même, un quart des remboursements des complémentaires sont concentrés sur un peu plus d'une dizaine de molécules du répertoire.

Remboursement des complémentaires au sein du répertoire des treize premières molécules
Millions d'euros - CMA juin 2012

	Génériques	Princeps	Total	% Génériques	Part de marché de la molécule dans le répertoire
Esoméprazole	35,1	34,4	69,4	50%	4%
Oméprazole	55,7	9,4	65,2	86%	4%
Amoxicilline/Acide clavulanique	34,6	3,6	38,2	91%	2%
Diacerheine	22,0	14,0	35,9	61%	2%
Pantoprazole	24,5	9,1	33,6	73%	2%
Desloratadine	11,4	21,9	33,3	34%	2%
Clopidogrel	17,9	15,3	33,2	54%	2%
Trimebutine	25,7	5,0	30,7	84%	2%
Buprenorphine	6,0	23,9	30,0	20%	2%
Cefpodoxime	25,3	4,1	29,4	86%	2%
Tamsulosine	19,1	10,3	29,4	65%	2%
Amoxicilline	27,8	1,2	29,0	96%	2%
Pravastatine	25,0	3,8	28,8	87%	2%
Total 13 premières molécules	330,1	156,0	486,0	68%	26,2%
Total répertoire	1 156	700	1 857	62%	100%

Source : Observatoire du médicament FNMF à partir des données IMS Health 2012

Les remboursements des inhibiteurs de la pompe à protons (esomeprazole, oméprazole et pantoprazole) représentent à eux seuls 10% des remboursements de médicaments au sein du répertoire.

Contrairement à une idée reçue, que ce soit dans l'ensemble du marché ou au sein du répertoire, les complémentaires remboursent principalement des médicaments à vignette blanche.

Remboursement des complémentaires au sein du répertoire selon la couleur de la vignette
CMA juin 2012

	Part des remboursements des AMC dans le répertoire
Vignette jaune (15%)	11%
Vignette bleue (30%)	20%
Vignette blanche (65%)	69%
Total	100%

Source : Observatoire du médicament FNMF à partir des données IMS Health 2012

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 outil majeur d'amélioration de l'accès aux soins. 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.

Tableau récapitulatif de l'historique des mesures prises en faveur des génériques

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 Etat / 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 (92).
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 (93).
Décembre 1998 (94)	Modification du Code de la propriété intellectuelle pour que l'exercice du droit de substitution ne constitue pas une infraction au droit de la propriété intellectuelle.
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.
28 avril 1999 (Protocole d'accord Ministère/Pharmaciens)	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.
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.
Aout 2001 (36)	La qualification d'un médicament comme générique n'est plus conditionnée à 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 (95).
De juillet 2002 à janvier	Campagnes d'informations de l'assurance maladie à destination des

Date	Actions en faveur d'un développement du marché des génériques
2003	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.
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.
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.
Art 19 de la LFSS pour 2004 (96)	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. "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".
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	Lancement d'une campagne nationale de communication pour promouvoir la prescription en Dénomination Commune Internationale, en partenariat avec l'UFC Que Choisir et La Revue Prescrire.
Août 2005 (69) Loi du 2 août 2005, arrêté du 29 décembre 2005	Plafonnement des marges arrière à 20% à compter du 01/01/2006 et à 15% à compter du 01/01/2007.
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 ⁵⁷ .
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 :

⁵⁷ 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
	suivez les conseils de la Mutualité Française" qui incite les adhérents mutualistes à utiliser les génériques.
28 décembre 2006	Signature d'un avenant à la convention pharmaceutique portant l'objectif de pénétration des génériques à 75% pour fin 2007.
Février 2007 (97)	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 certifiés devront permettre au médecin de prescrire directement en DCI sans passer par le nom de marque. Information d'un laboratoire titulaire de l'AMM princeps de l'avancement de la procédure d'inscription des génériques. 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.
Décembre 2007 (51)	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.
Janvier 2008 (70)	Suppression des marges arrière. Mise en place d'un nouveau système de marges pour les pharmaciens.
Aout 2008 (98)	Possibilité pour un laboratoire de breveter une nouvelle indication thérapeutique pour une substance déjà protégée dès lors qu'il s'agit d'une nouveauté.
Septembre 2008	Augmentation de l'écart de prix entre les nouveaux princeps et leurs génériques à 55%.
Octobre 2008	La Mutualité Française publie une étude « Bilan de 25 ans de politique du médicament génériques. Propositions pour une politique plus ambitieuse ».
Décembre 2008 (30)	Elargissement du répertoire des groupes génériques aux différentes formes galéniques des spécialités orales à libération modifiée.
Octobre 2009	Possibilité d'accorder à des établissements pharmaceutiques de fabrication sous-traitants, le droit de commencer à fabriquer un générique avant l'expiration du brevet du princeps et de libérer les lots 48h avant l'expiration du brevet.
Février 2011 (99)	Procédure d'inscription des « quasi-génériques ».
Octobre 2011	Augmentation de l'écart de prix entre les nouveaux princeps et leurs génériques à 60%.
Décembre 2011 (100)	Elargissement du champ du répertoire aux spécialités d'origine végétale et minérale.
Décembre 2011 (101)	Possibilité pour un génériqueur de déposer une demande de visa de publicité auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour son générique avant expiration du brevet de la spécialité princeps. Possibilité pour un génériqueur de copier l'apparence et la texture du médicament princeps, sans pour autant contrevenir au droit de la propriété intellectuelle.
Février 2011 (99)	Publication de la procédure d'inscription des « quasi-génériques » sur le répertoire des groupes génériques.
Mai 2012 (102)	Signature de la nouvelle Convention pharmaceutique prévoyant notamment une rémunération à la performance sur objectifs de substitution et stabilité de délivrance pour 90% des plus de 75 ans.
Août 2012	Généralisation du dispositif Tiers payant contre génériques, conformément aux dispositions de la nouvelle Convention pharmaceutique.
Mai 2012 (66)	Nouveau dispositif de calcul des marges des grands conditionnements, entré en vigueur le 1 ^{er} juillet 2012.

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 90, 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'ANSM 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'ANSM. 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'ANSM 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'ANSM 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 20mg. Le brevet du Mopral® 20mg a expiré le 15 avril 2004. Les laboratoires génériqueurs étaient prêts à commercialiser les génériques dès le 16 avril. Le laboratoire princeps AstraZeneca a invoqué auprès de l'ANSM des brevets de formulation protégeant Mopral®. Cette démarche a empêché la création d'un groupe générique oméprazole 20mg et a donc retardé la commercialisation des génériques. Le décret d'application du 5 mai 2004 a permis à l'ANSM d'inscrire le groupe oméprazole 20mg 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.
- 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 60% 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.
- L'accord cadre du 25 septembre 2008 entre le CEPS et les entreprises du médicament (modifié par avenants du 26 octobre 2009 et du 7 octobre 2010) prévoit, dans son article 18, que « les médicaments génériques, les médicaments à prix de génériques, les médicaments soumis à tarif forfaitaire de responsabilité et dont le prix est au plus égal au tarif, sont exemptés de remises ».
- Les lois de financement de la Sécurité sociale pour 2009 et 2012 ont élargi le champ du répertoire des génériques en permettant l'inscription :
 - ↳ des différentes formes galéniques (comprimé, gélule) d'une spécialité FOLM (forme orale à libération modifiée, aussi appelé quasi-générique) à condition de respecter l'appartenance à un même type de libération modifiée (prolongée, retardée ou séquentielle).
 - ↳ des médicaments d'origine végétale ou minérale.
- L'article 59 de la Loi de financement de la Sécurité sociale pour 2011 prévoit que les pharmaciens peuvent bénéficier d'une remise de 17% aussi bien pour les médicaments génériques que pour les génériques FOLM (ou quasi-génériques).
- Par ailleurs, l'arrêté du 9 mars 2011, JO du 18 mars 2011 est venu compléter les dispositions prévues par l'article 59 de la LFSS pour 2011 en appliquant aux spécialités se présentant sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence inscrite au répertoire des groupes génériques (« quasi-génériques ») la même marge que celle de la spécialité de référence.
- L'ANSM a publié en juin 2009 un dépliant « ce que vous devez savoir sur les médicaments génériques » destiné à informer les patients sur les médicaments génériques sous la forme des « 7 règles d'or ».

- ↪ Dominique Maraninchi, directeur général de l'ANSM est intervenu (103) à plusieurs reprises au premier trimestre 2012 suite à la publication du rapport de l'Académie de médecine (voir Première partie – 2.2.3) afin de réaffirmer l'efficacité et la sécurité des génériques. Il a également répondu précisément à certaines des critiques formulées par le rapport de l'Académie de médecine, notamment concernant les contrôles effectués par l'Agence, les excipients à effet notoire et les études de bioéquivalence (45).
- ↪ Enfin, la **Commission européenne**, mène des actions pour identifier et lutter contre les pratiques anticoncurrentielles destinées à bloquer ou ralentir l'accès des génériques au marché européen :
 - ↪ La Direction générale de la concurrence de la Commission européenne a lancé en janvier 2008 une **enquête sur le secteur pharmaceutique** dont les conclusions préliminaires ont été publiées le 28 novembre 2008 et le rapport final en juillet 2009 (104), après une période de consultation à laquelle la Mutualité Française a répondu (105). Elle a ainsi fait un état des lieux assez précis des stratégies mises en place par les laboratoires princeps à l'encontre des génériqueurs.
 - ↪ Pour faire suite à cette enquête sectorielle, la Commission européenne a décidé d'examiner chaque année les **règlements amiables en matière de brevets** dans le secteur pharmaceutique.
 - ♦ Un premier rapport a été publié en juillet 2010 (106). Il portait sur les règlements amiables examinés entre juillet 2008 et décembre 2009. La Commission a ainsi observé une diminution du nombre de règlements amiables potentiellement problématiques⁵⁸ en termes de brevets de 22% (sur la période janvier 2000 à juin 2008) à 10% (sur la période juillet 2008 à décembre 2009), ainsi qu'une baisse du montant des transactions de 200 millions d'euros à moins d'un million d'euros.
 - ♦ Un deuxième rapport portant sur l'année 2010 a été publié en juillet 2011 (107) et montre une diminution des règlements problématiques à 3% en 2010 contre 10% sur la période précédente.
 - ♦ Un troisième rapport portant sur la période 2011 (108) a été publié en juillet 2012. Il montre une augmentation de l'utilisation des règlements amiables : entre 2000 et 2008, en moyenne 24 règlements amiables sur les brevets ont été conclus chaque année. En 2011, ce sont 120 règlements qui ont été comptabilisés. Le taux de règlements problématiques a sensiblement augmenté par rapport aux périodes précédentes pour atteindre 11% en 2011.
 - ↪ La Commission mène des **inspections-surprises** auprès d'entreprises pharmaceutiques et engage des procédures contre certaines d'entre elles notamment pour pratiques commerciales restrictives (article 81 du traité instituant la Communauté européenne) et abus de position dominante (article 82 du traité CE).
 - ♦ Le 24 novembre 2008 (109) et le 3 décembre 2010 (110), les agents de la Commission européenne ont procédé à des inspections-surprises dans les locaux de plusieurs entreprises pharmaceutiques en Europe.
 - ♦ Plusieurs actions ont été menées depuis le début des années 2000 contre certaines entreprises, parmi lesquelles on peut citer :
 - AstraZeneca : en juillet 2003 (111), suite à une plainte déposée en 1999 par deux génériqueurs, la Commission a adressé à AstraZeneca une communication des griefs⁵⁹ pour pratiques excessives en matière de brevet afin de bloquer ou retarder l'arrivée des génériques du Losec® (oméprazole). Le laboratoire était suspecté de deux abus. Le premier consistait en de fausses déclarations (fausse date de 1ère AMM) devant les offices nationaux des brevets pour obtenir des CCP pour Losec®. En second lieu, le laboratoire était suspecté d'avoir modifié la forme galénique du

⁵⁸ Règlements qui limitent l'entrée de génériques sur le marché et prévoient un transfert de valeur entre princeps et génériques ("pay-for-delay").

⁵⁹ L'envoi d'une communication des griefs marque l'ouverture d'une procédure formelle antitrust.

Losec® en passant de la forme capsules à la forme comprimés et d'avoir retiré l'AMM de la forme capsules afin d'empêcher la commercialisation des génériques. La Commission reprochait ainsi à AstraZeneca une application présumée abusive de procédures gouvernementales.

En juin 2005 (112), le laboratoire AstraZeneca a été condamné à verser une amende de 60 millions d'euros par la Commission européenne. Après le dépôt d'un recours par le laboratoire, le tribunal de l'Union européenne a confirmé sa décision de 2005 mais a diminué l'amende à 52,5 millions d'euros (113).

- Servier et génériqueurs : En juillet 2009 (114), la Commission a ouvert une procédure formelle contre Les Laboratoires Servier et plusieurs fabricants de génériques concernant des accords potentiellement restrictifs conclus entre chacun d'eux et Servier. Cette enquête fait suite aux inspections surprises entreprises en novembre 2008. Elle concerne également un « comportement unilatéral de Servier et des accords susceptibles d'avoir pour objet ou pour effet d'entraver l'entrée sur le marché » européen des génériques du perindopril dont le princeps est exploité par Servier.

Cette enquête a été classée en janvier 2012 (115). « A la lumière des arguments de Servier, qui nécessiteraient d'importantes recherches complémentaires, la Commission a décidé de classer l'affaire et de se concentrer plutôt sur l'application matérielle des règles de concurrence dans un certain nombre d'affaires en cours, dont l'une concerne Servier ».

- Lundbeck : La Commission européenne a ouvert en janvier 2010 (116) une enquête formelle contre Lundbeck pour pratiques commerciales restrictives et abus de position dominante destinées à entraver l'entrée sur le marché des génériques du citalopram⁶⁰. Fin juillet 2012, la Commission a annoncé avoir adressé une communication des griefs à Lundbeck en précisant que le laboratoire était soupçonné d'avoir conclu des accords avec des génériques prévoyant le versement de montants importants pour les dissuader de commercialiser les génériques du citalopram. La Commission indique que le laboratoire risque une amende qui pourrait atteindre 10% de son chiffre d'affaire mondial.
- Servier : En juillet 2010 (117), la Commission a adressé à Servier une communication des griefs car elle dispose de preuves selon lesquelles le laboratoire aurait fourni des renseignements inexacts et dénaturés en réponse à la consultation sur l'enquête sectorielle.
- AstraZeneca et Nycomed : en novembre 2010, la Commission a mené des perquisitions auprès de ces deux laboratoires dans le cadre d'une enquête sur des pratiques présumées, individuelles ou conjointes, visant à freiner l'entrée de médicaments génériques de l'ésomeprazole.

En mars 2012 (118), la Commission européenne a classé cette enquête faute de preuves.

- Cephalon et Teva : En avril 2011, une procédure formelle d'examen a été ouverte afin de déterminer si un accord signé par Céphalon et Teva avait pour objectif d'empêcher l'entrée des génériques du modafinil⁶¹ en Europe. Cet accord, conclu afin de régler des litiges liés aux brevets au Royaume-Uni et aux Etats-Unis engageait Teva à ne pas commercialiser en Europe de génériques de cette molécule avant octobre 2012.
- Johnson & Johnson et Novartis Génériques : en octobre 2011, la Commission a ouvert une enquête pour entente et abus de position dominante afin de déterminer si un accord conclu entre Johnson & Johnson et la succursale de Novartis spécialisée

⁶⁰ Antidépresseur de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

⁶¹ Le modafinil est un médicament éveillant. En fonction de la dose administrée, il restaure et/ou augmente le niveau d'éveil et de vigilance diurnes.

dans les génériques n'avait pas pour objectif ou pour effet d'empêcher la commercialisation des génériques du fentanyl aux Pays-Bas.

Ces actions sont fondées sur l'article 101 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne qui interdit les accords et les pratiques concernées susceptibles d'affecter le commerce ou d'empêcher et restreindre la concurrence, dont la mise en œuvre est définie dans le règlement sur les ententes et abus de position dominante.

Si elles ont notamment pour objectif de s'assurer que la commercialisation des génériques dans l'Union européenne puisse se faire dans le respect des règles en matière de libre concurrence, il n'en reste pas moins que ces procédures sont longues, n'aboutissent pas toujours et en deviennent par voie de conséquence peut-être insuffisamment dissuasives.

- ↳ La Commission européenne a lancé fin mars 2011 un processus de **révision de la Directive «transparence»** (89/105/CEE) via le lancement d'une consultation publique à laquelle la Mutualité Française a répondu. La Commission a diffusé le 1^{er} mars 2012 sa proposition de Directive (119) destinée à accélérer l'accès des médicaments au marché européen. Si le texte tel qu'il est aujourd'hui rédigé pose, pour la Mutualité de nombreux problèmes⁶² en ce qui concerne les médicaments encore sous brevet, elle présente néanmoins l'avantage de vouloir accélérer l'accès au marché des médicaments génériques, en réduisant le délai d'adoption des décisions nationales de 180 à 30 jours. Pour autant, elle ne va pas assez loin en ne prenant pas de mesures pour empêcher les pratiques visant à retarder l'accès au marché des génériques.
 - ↳ Enfin, en avril 2011, la Commission européenne a déposé, dans le cadre d'une coopération renforcée, deux propositions législatives visant à créer un **brevet européen à effet unitaire** (ou brevet unitaire) qui permettrait de protéger une invention dans 25 états membres (tous sauf l'Italie et l'Espagne) avec des coûts inférieurs et des procédures simplifiées par rapport à ce qui est actuellement en vigueur via les brevets nationaux ou les brevets européens délivrés de manière centralisée par l'Office européen des brevets (OEB). Le principe de la mise en place d'un brevet unitaire, sous réserve d'une analyse approfondie du texte qui sera adopté, devrait faciliter le déploiement commercial des génériques sur le marché européen concerné puisqu'il permettra une unité des droits dans tous les pays signataires (25 au total pour l'instant). Il en sera de même pour la gestion des contrats de licence. Les textes vont être soumis au Conseil des ministres et au Parlement européen.
 - ↳ La loi relative au renforcement de la Sécurité sanitaire du médicament, adoptée le 19 décembre 2011 prévoit plusieurs dispositions destinées à faciliter la pénétration des génériques sur le marché :
 - ↳ Le législateur a modifié le Code de la Santé publique (insertion article L5121-10-3) pour autoriser les laboratoires génériqueurs à **copier l'apparence et la texture** des médicaments princeps, sans que cela ne constitue une atteinte au droit de la propriété intellectuelle. Il s'agit d'une disposition importante destinée à favoriser l'acceptation du générique par les patients. En effet, l'apparence et la texture d'un médicament peuvent être importantes pour permettre à certains patients, notamment âgés, de reconnaître la substance prescrite et d'éviter des erreurs de prise, surtout quand plusieurs traitements doivent être pris simultanément.
- Notons que cette disposition, si elle constitue sur son principe une évolution majeure pour développer l'acceptabilité des génériques, pose question dans sa forme puisqu'elle n'est pas associée à une modification du Code de la propriété intellectuelle (en particulier le livre V relatif aux dessins ou modèles) et est en contradiction avec le droit européen (120). La France est aujourd'hui le seul pays européen à avoir inscrit dans sa loi nationale une telle exception au droit communautaire. Au Canada, en revanche, les laboratoires génériques parviennent à copier l'apparence et la texture des princeps mais toujours au prix de lourdes actions en justice.

⁶² Notamment relatifs à la réduction des délais d'instruction des procédures de remboursement et de prix (de 180 à 120 jours et suppression du délai d'arrêt d'horloge) incompatible avec le maintien d'une évaluation de qualité, l'interdiction d'une réévaluation nationale des critères d'efficacité et de sécurité du médicament. D'une manière générale, la proposition de Directive transparence privilégie la compétitivité à la santé publique.

- ↳ Le X de l'article 29 de la loi modifie le code de la propriété intellectuelle afin d'exclure d'une atteinte au droit des brevets le fait de déposer une demande de visa de publicité.

En d'autres termes, cette disposition permet à un génériqueur de déposer une demande de visa de publicité auprès de l'ANSM pour une spécialité générique alors même que le brevet de son médicament de référence n'est pas encore arrivé à échéance.

2.1.2. Les 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 promotion (121) », contribution sur le chiffre d'affaires des entreprises exploitant une ou plusieurs spécialités pharmaceutiques prises en charge par l'assurance maladie (122).
- ↳ 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 médicament génériques, via leurs délégués pharmaceutiques. Ainsi, par des stratégies commerciales attrayantes (123) 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 (GENérique, MÊme MEDicament) est une association créée en juin 2001 qui regroupe aujourd'hui 13 laboratoires génériqueurs, soit environ 90% des acteurs présents sur le marché français : Arrow, Biogaran, Cristers, Eg Labo, H2Pharma, Hospira, Medis, Ranbaxy, Sandoz, Substipharma, Teva Laboratoires (dont Ratiopharm), Zentiva et Zydus. Le laboratoire Mylan⁶³ a quitté le Gemme en 2006. Cette association a pour objectif de constituer une plateforme de propositions à destination des décideurs pour

⁶³ A l'époque Merck Génériques

promouvoir les génériques. Les propositions du Gemme pour encourager la croissance du médicament générique sont notamment (124) de :

- ♦ Lancer, avec les pouvoirs publics, une campagne de communication institutionnelle grand public sur les génériques.
 - ♦ Supprimer la franchise de 50 centimes par boîte pour les génériques pour les patients souffrant de pathologie chronique.
 - ♦ Augmenter la prescription au sein du Répertoire en développant le P4P⁶⁴ à d'autres classes thérapeutiques.
 - ♦ Faire appliquer de manière plus stricte l'usage de la mention « non substituable » et la prescription en DCI dans le Répertoire.
 - ♦ Maintenir la vigilance sur l'application de la mesure tiers-payant contre génériques.
- ↳ Au niveau européen : l'association européenne des médicaments génériques ou EGA (125) (European Generic medicines Association) a été créée en 1993 pour représenter les fabricants de médicaments génériques en Europe. Elle est aujourd'hui le représentant officiel de l'industrie des médicaments génériques et des biosimilaires et est un membre fondateur de l'alliance internationale des médicaments génériques (IGPA). Elle se compose de 49 membres (laboratoires génériqueurs et associations) dans 17 pays européens⁶⁵. Le Gemme est membre de l'EGA. Le laboratoire Mylan, qui n'est pas membre du Gemme, est membre de l'EGA.

L'EGA a pour rôle principal de représenter les intérêts de ses membres auprès des institutions européennes à Bruxelles par des actions de lobbying. Elle peut également jouer un rôle de soutien pour des initiatives nationales. Ses principaux axes de travail sont :

- ♦ La soutenabilité et la compétitivité de l'industrie européenne du médicament générique et des biosimilaires dans la compétition mondiale.
- ♦ La défense de toute initiative permettant d'accroître le marché des génériques et des biosimilaires, et notamment l'accès immédiat au marché dès la tombée du brevet de la spécialité de référence.

Une conférence de l'EGA se tient une fois par an. En 2012, le thème de cette conférence était « le vieillissement actif est en bonne santé grâce à l'accès à des médicaments génériques abordables ».

L'EGA publie également des études (125). Parmi lesquelles on peut citer :

- ♦ Le guide de l'EGA des biosimilaires, avril 2011
- ♦ La contribution de l'EGA à la promotion d'une interprétation européenne harmonisée des exigences révisées de bioéquivalence, juin 2010
- ♦ La vision de l'EGA pour 2015: vers un environnement réglementaire plus efficient pour les médicaments génériques et les biosimilaires, octobre 2010
- ♦ Comment améliorer l'accès des patients aux médicaments génériques dans les systèmes de santé européens?, juin 2009
- ♦ La barrière des brevets à l'entrée des médicaments génériques dans l'Union européenne, mai 2008

↳ Les laboratoires génériqueurs mettent en place des stratégies destinées à améliorer l'acceptabilité et le bon usage des génériques. Ces actions peuvent porter sur :

- ↳ Des campagnes de communication presse et TV visant à valoriser l'image de marque d'une marque de générique en particulier.

⁶⁴ Paiement à la performance

⁶⁵ Espagne, Portugal, Italie, Royaume-Uni, Pays-Bas, Belgique, France, Turquie, Danemark, Allemagne, Pologne, Slovaquie, Bulgarie, République Tchèque, Finlande, Suède et Autriche.

- ↳ L'accompagnement des officinaux dans leurs objectifs de substitution : à titre d'exemple, les laboratoires Biogaran (Groupe Servier) ont annoncé en janvier (126) le lancement du programme « Star » (substituer pour augmenter votre rentabilité). 2012 pharmaciens devaient ainsi être recrutés par les visiteurs pharmaceutiques de Biogaran pour être formés aux problématiques de la substitution à travers cinq modules de formation :
 - ♦ Approfondissement des connaissances générales sur le médicament générique
 - ♦ Optimisation de la gestion
 - ♦ Maîtrise de l'offre générique
 - ♦ Dialogue avec les patients
 - ♦ Liaisons médecins-pharmaciens
- ↳ Des modifications mineures du générique pouvant constituer, pour le patient, une amélioration perceptible par rapport au princeps (127, 128), par exemple :
 - ♦ Insertion d'un pictogramme sur la boîte et la notice visant à améliorer l'observance (Biogaran). Certains princeps ont repris cette idée et ont ajouté ce type de pictogramme sur leur boîte.



- ♦ Insertion sur la boîte d'une vignette indiquant le nom du générique (qui indique le plus souvent la DCI du médicament), que le pharmacien peut détacher pour la coller sur l'ordonnance, afin de permettre au patient de faire le lien, en cas de substitution, entre le générique qui lui a été délivré et sa prescription.
- ♦ Codes couleurs
- ♦ Mention de l'indication sur la boîte
- ♦ Dans les formes pédiatriques, passage d'une cuillère doseuse à une pipette (Cefpodoxime Mylan)
- ♦ Amélioration du goût
- ♦ Elimination d'un excipient à effet notoire
- ♦ Sécabilité
- ♦ Gravure du dosage sur le comprimé
- ♦ Réduction de la taille
- ♦ ...

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 (93) : « 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 (129).

- ↪ 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 génériques⁶⁶ et en DCI⁶⁷ 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 jour⁶⁸.
- ↪ L'avenant n°12 à la Convention nationale du 12 janvier 2005 (130) 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 (131).
- ↪ La loi DDAC de transposition de la directive européenne sur le médicament en février 2007 (97) 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.
- ↪ L'article 50 de la loi n° 2008-1330 du 17 décembre 2008 de financement de la Sécurité sociale pour 2009 rend **obligatoire la prescription en dénomination commune** pour les spécialités figurant au répertoire des génériques. Cette disposition visait notamment à faciliter la délivrance de médicaments génériques.
Pour autant, les derniers tableaux de bord de la prescription en DCI (132), publiés par la Mutualité Française, montrent que cette obligation légale n'a pas eu, pour l'instant, d'impact significatif, que l'on ait une vision stricte de la prescription en DCI (DCI pure⁶⁹) ou plus large (DCI pure + Gen DCI⁷⁰). Rappelons toutefois que cette disposition n'est pas assortie de sanction en cas de non respect.
Dans le champ des médicaments inscrits au répertoire des génériques, le taux de prescription en DCI n'a pas progressé depuis 2006. Malgré l'obligation introduite à partir de 2009, aujourd'hui, seulement une ligne de prescription sur quatre est prescrite en dénomination commune internationale (au sens large, c'est-à-dire DCI pure et générique DCI) au sein du répertoire.

⁶⁶ Au moins 12,5% des lignes de prescriptions médicamenteuses dans le répertoire des génériques.

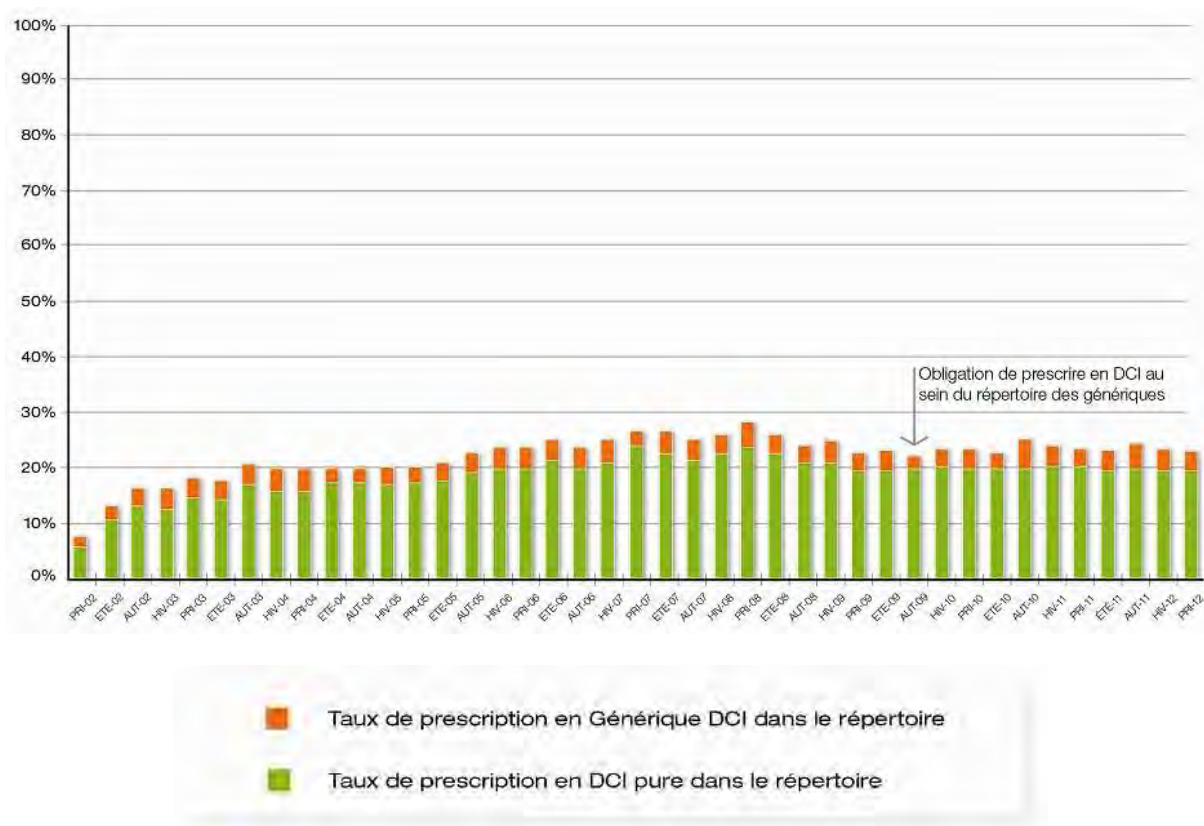
⁶⁷ 25% des lignes de prescription en dénomination commune internationale.

⁶⁸ Les médecins généralistes prescrivent à ce jour 12,9% de leurs lignes de prescription en DCI (Source : IMS pour la FNMF, données CMA à février 2008).

⁶⁹ Exemple : Oméprazole

⁷⁰ Exemple : Oméprazole Mylan

Taux de prescription en DCI dans le champ du répertoire des génériques de 2002 à 2011



Source : Observatoire du médicament, FNMF à partir des données IMS Health

- ➔ Les **contrats d'amélioration des pratiques individuelles (CAPI)** ont été conçus en avril 2009. Ils sont proposés à tous les médecins conventionnés sur une base volontaire. Ils portent sur une durée de 3 ans et visent à améliorer la qualité des soins en proposant une rémunération incitative aux médecins qui respectent un certain nombre d'objectifs de santé publique articulés autour de deux axes :

- ↳ la prévention et le suivi des pathologies chroniques (diabète et HTA)
- ↳ l'optimisation des prescriptions.

Dans ce second axe, cinq objectifs concernent spécifiquement une augmentation des prescriptions dans le champ du répertoire des médicaments génériques pour certaines classes de médicaments :

- ♦ 80% des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons
- ♦ 90 % de prescriptions d'antibiotiques
- ♦ 80 % de prescriptions d'antidépresseurs
- ♦ 65 % de prescriptions d'antihypertenseurs
- ♦ 70% de prescriptions de statines

En 2011, près de 16 000 médecins avaient souscrit un CAPI.

- ➔ Le 26 juillet 2011, une **nouvelle convention médicale** qui régit les obligations des médecins libéraux et leurs relations avec la Sécurité sociale a été signée et publiée au JO du 25 septembre. Elle est entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2012 pour une durée de 5 ans. Elle prévoit, pour les médecins libéraux qui souhaitent y adhérer de façon volontaire, une rémunération supplémentaire conditionnée par l'atteinte de plusieurs objectifs de santé publique. 26 objectifs sont ainsi définis. Chaque indicateur atteint permet d'acquérir un nombre de points (maximum 1300 points). La valeur du point est fixée à 7€ (rémunération maximale de 9100€).

Cinq objectifs concernent spécifiquement la prescription dans le répertoire des génériques. Le tableau suivant présente ces objectifs ainsi que la rémunération complémentaire associée à leur atteinte.

Objectifs de prescription dans le répertoire des génériques, nouvelle Convention médicale

Classe de médicaments	% minimal de prescription dans le répertoire des génériques (en nombre de boîtes)	Nombre de points	Rémunération
Antibiotiques	90%	60	420 €
IPP	85%	60	420 €
Statines	70%	60	420 €
Antihypertenseurs	65%	55	385 €
Antidépresseurs	80%	55	385 €

Les primes, qui devront être versées à partir de 2013, seront calculées à partir des objectifs atteints en 2012. Au total, le respect des objectifs de prescription au sein du répertoire des génériques permet à chaque médecin signataire de la convention de bénéficier d'une prime annuelle de 2030€. A ce jour, 97% des médecins généralistes auraient signé la nouvelle convention médicale.

Durant une phase de transition entre les deux dispositifs, les médecins qui ont déjà signé un CAPI pourront cumuler les rémunérations pour la durée du CAPI restant à courir.

- ➔ La loi relative au renforcement de la Sécurité sanitaire du médicament, adoptée le 19 décembre 2011 prévoit plusieurs dispositions destinées à **développer l'usage des génériques dès le stade de la prescription** par les médecins :

- ↳ L'article 19 de la loi prévoit que les prescriptions des médecins devront mentionner la dénomination commune internationale (DCI) d'ici le 1^{er} janvier 2015 au plus tard (article 41). Les prescriptions devront ainsi être rédigées en DCI mais pourront être complétées par le nom de fantaisie du médicament.

Cette disposition devrait faciliter l'utilisation des médicaments génériques : 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. Notons néanmoins que cette obligation de prescrire en DCI arrive tardivement et n'est pas assortie de sanctions. Rappelons également que l'obligation de prescrire en DCI les médicaments inscrits au répertoire des génériques (LFSS pour 2009) n'est pas respectée par les médecins.

- ↳ L'article 32 de la loi rend obligatoire, au plus tard pour le 1^{er} janvier 2015, la certification des logiciels d'aide à la prescription (LAP) et d'aide à la dispensation (LAD) dans des conditions qui doivent être définies par décret.

Rappelons que pour pouvoir être certifiés, les LAP doivent permettre de prescrire directement en DCI. Rendre obligatoire la certification des LAP, c'est donc rendre disponible à tous les médecins utilisant un LAP une fonction facilitant la prescription en DCI.

A ce titre, cette mesure peut-être considérée comme potentiellement favorable au développement des génériques. Notons toutefois que les conditions d'application doivent être précisées par décret et que, là encore, cette disposition est applicable tardivement.

- ↳ L'article L5125-23 du code de la santé publique offre la possibilité au prescripteur d'interdire au pharmacien d'exercer son droit de substitution « pour des raisons tenant au patient », en inscrivant la mention « non substituable » sur sa prescription.

L'article 20 de la loi complète cet article en précisant que cette mention doit être écrite « sous forme exclusivement manuscrite ». Cette disposition a pour objectif d'interdire l'utilisation de tampons encreurs ou d'ordonnances pré-imprimées destinées à interdire toute substitution sans que l'intérêt particulier du patient ne soit en jeu.

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'ANSM, 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 générique 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 UNPF⁷¹) 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. Depuis, plusieurs avenants ont été publiés. Les pharmaciens entendent ainsi se protéger contre la généralisation des TFR à l'ensemble du répertoire des groupes génériques.
L'article 66 de l'arrêté du 11 juillet 2006 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance (JORF n°170 du 25 juillet 2006) prévoyait la possibilité pour l'UNCAM de sanctionner les pharmacies qui ne respecteraient pas leurs engagements. Ainsi, une pharmacie des Deux-Sèvres aurait été déconventionnée pour une durée d'un mois pour n'avoir pas atteint un taux de substitution suffisant (133).
On observe néanmoins depuis 2008 une diminution régulière du taux de substitution atteint par les pharmaciens (cf 1.1.11) qui se situe aujourd'hui tout juste au niveau des objectifs fixés pour l'année 2006.
- **La nouvelle Convention pharmaceutique** (134) a été signée le 4 avril dernier par l'UNCAM et les trois syndicats représentatifs des pharmaciens et est entrée en vigueur pour une durée de 5 ans. L'UNOCAM a adhéré à la Convention pharmaceutique le 16 mai 2012.
Elle pose les nouveaux principes qui régissent les rapports entre les pharmaciens libéraux et l'assurance maladie. Elle est notamment venue compléter le dispositif de rémunération⁷² des pharmaciens en prévoyant la mise en place d'un système de rémunération à la performance s'appliquant à deux indicateurs de performance sur la délivrance de génériques :
 - ↳ stabilité de la délivrance de médicaments génériques pour 90% des patients de plus de 75 ans, notamment pour réduire les risques iatrogènes dus à des confusions dans la prise des

⁷¹ Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France, Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine, Union Nationale des Pharmacies de France

⁷² La nouvelle Convention pharmaceutique prévoit également la rémunération de missions non directement liées aux médicaments génériques comme la mise en place d'un honoraire de dispensation, la prévention du risque iatrogène (suivi des patients sous AVK), la dématérialisation de la facturation et la scannérisation des pièces justificatives.

médicaments génériques, liées à des différences de forme galénique et de conditionnement ⁷³. Si ces objectifs ne sont pas atteints, la rémunération sur objectif de substitution est abaissée de 20%.

- ↳ objectifs de substitution des génériques avec un ciblage particulier sur certaines molécules (134). Les objectifs de substitution et les modalités de calculs de la rémunération sont précisés en annexe 3. L'objectif global de substitution pour 2012 est de 85% (pour rappel, le taux effectif de substitution a atteint 76,3% au 31 décembre 2011⁷⁴).
- ↳ **L'Académie de pharmacie** a publié le 11 mai 2012 un avis et des recommandations sur les médicaments génériques (135), en réponse, sans le nommer au rapport très critique de l'Académie de médecine (voir Première partie – 2.2.3). Après avoir évoqué les dispositifs mis en place pour garantir l'équivalence de sécurité, de qualité et d'efficacité entre un générique et son princeps, l'Académie de pharmacie formule un certain nombre de recommandations à destination du malade, des pouvoirs publics, des fabricants et des professionnels de santé :
 - ↳ malade
 - ♦ de se fournir autant que possible chez le pharmacien qui le suit et connaît ses habitudes ;
 - ♦ de signaler à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable pouvant être relié à la prise d'un médicament quel qu'il soit ;
 - ↳ pouvoirs publics
 - ♦ de rendre obligatoire pour le prescripteur, la mention de la DCI sur l'ordonnance, associée (ou non) au nom de la spécialité prescrite ;
 - ♦ de développer des actions d'information auprès des patients et du grand public ;
 - ↳ fabricants
 - ♦ de limiter les différences d'aspect du médicament générique par rapport au médicament princeps ;
 - ♦ d'indiquer très lisiblement le nom de la DCI du ou des principes actifs sur le conditionnement extérieur ;
 - ↳ professionnels de santé (médecins prescripteurs et pharmaciens dispensateurs)
 - ♦ d'initier, en particulier lors du renouvellement de l'ordonnance un dialogue adapté et prospectif permettant de favoriser une information spécifique, de limiter les erreurs et d'optimiser la prise du médicament. Cet instant particulier est à privilégier surtout chez les sujets âgés et les personnes ayant des difficultés de lecture des instructions écrites ;
 - ♦ de procéder, en cas d'effet indésirable (intolérance ou problème d'efficacité du médicament) signalé par le patient, à l'analyse de la relation éventuelle entre les faits rapportés et la prise du médicament et de déclarer à leur centre de pharmacovigilance tous les effets indésirables qu'ils auraient été à même de constater (médicaments génériques ou princeps) ;
 - ↳ pharmaciens, de façon plus spécifique :
 - ♦ de fournir les explications indispensables, précises et adaptées à chaque patient et à chaque situation, lors de la dispensation, notamment lors d'une substitution, afin de limiter les risques de confusion ou de non observance ;
 - ♦ d'apporter des explications adaptées au patient et de mentionner sur l'ordonnance le nom du médicament effectivement délivré en cas de substitution ou de changement de générique ;
 - ♦ de « fidéliser » leurs sources d'approvisionnement, en particulier pour les traitements chroniques chez les sujets âgés.

⁷³ La liste des molécules ciblée par la Convention pharmaceutique est présentée en annexe 2

⁷⁴ sur la base du répertoire de référence au 30 juin 2010.

- ↪ Enfin, l'**Académie de pharmacie** a réalisé une étude bibliographique exhaustive de l'ensemble des publications scientifiques destinées à évaluer la qualité, l'efficacité et la sécurité des génériques par rapport aux princeps. Cette méta-analyse devrait être publiée fin 2012. Elle conclut qu'il n'existe pas de différence entre les génériques et les princeps en terme de qualité de tolérance et d'efficacité thérapeutique.

2.1.5. L'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** (68, 136) ont été mises en place par l'assurance maladie depuis 2002 :
 - ↪ 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'Etat, 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 (137).
 - ↪ 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 (136). 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) (137).
 - ↪ les CPAM peuvent être amenées à envoyer des courriers aux patients ayant utilisé des médicaments princeps alors qu'une offre générique existait afin de les inciter à préférer les médicaments génériques.
- ↪ **Dispositif « 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.
 L'avenant n°6 à l'accord national sur les génériques, publié au Journal officiel du 6 mai 2012 prévoit la généralisation du dispositif « Tiers payant contre génériques » à tous les départements (article 5) et fixe l'objectif national de pénétration des génériques à 85% pour 2012. Les pharmaciens sont ainsi appelés à ne pas pratiquer le tiers payant sur les médicaments inscrits au répertoire des génériques dès lors que le patient refuse la substitution par un générique. Cette disposition ne doit cependant pas s'appliquer sur les médicaments identifiés comme « non substituables » par le prescripteur en toutes lettres et de façon manuscrite. Un contrôle devrait être effectué sous la responsabilité de chaque caisse, tous les 15 jours par comparaison entre le taux de tiers payant et le taux de substitution. Une vérification plus précise pourra être menée par la CPAM (138) dans le cas d'un écart trop important.

- ↳ La Caisse nationale d'assurance maladie a publié en juin 2012 (139) les résultats d'une **étude épidémiologique**⁷⁵ de deux ans portant sur 96 406 patients suivant un traitement hypolipémiant avec de la simvastatine 20mg. Il ressort de cette étude qu'il n'existe aucune différence significative d'efficacité et de sécurité entre le princeps et les génériques. En effet, le taux de décès des patients traités par un générique était de 5,9% contre 6,7% pour les patients traités par un princeps, avec un intervalle de confiance compris entre 0,81 et 1,16.
- ↳ Un **accord conventionnel tripartite** entre l'Assurance maladie et les syndicats représentatifs des médecins et des pharmaciens serait envisagé (140) dans la perspective d'une coordination pluriprofessionnelle de la politique du générique en France.
- ↳ Enfin, dans son **rapport charges et produits pour l'année 2013** au sujet des médicaments et les dispositifs médicaux (78), l'Assurance maladie fait un certain nombre de constats et formule des propositions pour optimiser les économies réalisables grâce aux génériques, à travers trois principaux leviers :
 - ↳ la prescription dans le répertoire
 - ♦ *Constat* : La Cnamts rappelle que la substitution générique ne peut être soutenue que si les prescripteurs optent pour des prescriptions de médicaments inscrits au répertoire des génériques. Or la France fait figure d'exception car la part des prescriptions de génériques est bien plus faible que dans de nombreux pays. Par ailleurs, autre singularité française, lorsque le brevet d'une molécule tombe dans le domaine public, ses prescriptions progressent dans plusieurs pays alors qu'elle recule significativement en France.
 - ♦ *Actions* : Mise en place d'un dispositif d'informations personnalisées des médecins sur leurs pratiques de prescriptions et incitation financière à une prescription plus efficiente.
 - ♦ *Pistes de réflexion* : Renforcement du dispositif de contractualisation individuelle avec les professionnels de santé.
 - ↳ la substitution
 - ♦ *Constat* : La Cnamts constate une chute de la substitution générique en France après une période de progression importante en quelques années (de 45% à 82%). En prenant en compte le répertoire des génériques de juin, le taux de substitution est de 71,2%.
 - ♦ *Actions* : La Cnamts choisit les prescripteurs comme cible de communication et d'information. C'est une façon de sensibiliser de manière continue les signataires de la convention médicale sur les enjeux de la substitution notamment en matière de rémunération sur objectifs. Elle n'en oublie par pour autant les pharmaciens qui disposent également par voie conventionnelle, d'objectifs de performance concernant les génériques
 - ♦ *Pistes de réflexion* : Renforcer le dispositif de contractualisation individuelle avec les professionnels de santé et produire des documents de référence dans une stratégie d'influence auprès des professionnels de santé.
 - ↳ le prix des génériques
 - ♦ *Constat* : Selon la Cnamts, les prix des médicaments sont trop élevés en France pour des classes importantes en termes de ventes comme les statines, les IPP et les IEC comparés aux autres pays étudiés comme l'Allemagne, l'Italie, les Pays-Bas, l'Espagne, la Suisse et le Royaume-Uni.
 - ♦ *Actions* : La Cnamts a produit une étude de comparaison internationale des prix des médicaments génériques (Voir Première partie – 1.2.1.2). Elle a par ailleurs réalisé des projections d'économies en cas de baisses plus marquées des prix des génériques en France. En diminuant de 1 centime le prix moyen d'une unité standard en France, l'assurance maladie pourrait économiser 130 millions d'euros. Si les prix en France étaient

⁷⁵ A partir des données issues du SNIIRAM (système national d'information interrégime de l'assurance maladie)

alignés sur ceux observés au Royaume-Uni, les économies pourraient s'élever à 1 milliard d'euros.

- ✦ *Pistes de réflexion* : La CNAMTS évoque la possibilité de mettre en place des appels d'offres au remboursement où les industriels proposant les prix les plus bas se verraient automatiquement référencés au remboursement pour une période déterminée. Elle évoque également l'opportunité d'un déplaçonnement des remises pharmaciens pour accroître leur marge de négociation avec les génériqueurs avec un système de partage des gains entre pharmaciens et Assurance maladie obligatoire.

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.

Par ailleurs, un certain nombre de **propositions ont été formulées ces dernières années et présentées au vote des parlementaires** sans pour autant être retenues dans les textes finalement votés. Il nous a semblé intéressant d'essayer d'en faire un inventaire le plus exhaustif possible sur ces cinq dernières années. Cet état des lieux témoigne en effet de l'intérêt et de l'engagement constant des parlementaires pour améliorer la politique des médicaments.

- 2 août 2007 : Proposition de loi n°142 tendant à lutter contre des erreurs de prise de médicaments génériques.
Cette proposition comprenait un article unique visant à inscrire sur l'une des faces du conditionnement de tous les médicaments génériques « le même aspect visuel avec la mention du nom de la molécule en gros caractère et en braille, ainsi que le nom commercial du médicament référent ».
- 22 octobre 2007 : L'amendement n°429 à la loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS) pour 2008 (n°284) a été déposé par le groupe socialiste pour que l'Afssaps et l'Assurance maladie créent un répertoire des équivalents thérapeutiques avant le 1^{er} janvier 2009.
- 23 octobre 2008 : L'amendement n°93 Rect. à la LFSS pour 2009 (n° 1157) a été présenté par la Commission des affaires culturelles, familiales et sociales pour l'assurance maladie et les accidents du travail et par M. Bur visant à permettre au CEPS de lancer une procédure d'appel d'offres. Seuls les trois médicaments génériques d'un même groupe ayant proposé les prix les plus bas pourraient alors être inscrits sur la liste des médicaments remboursables.
- 27 octobre 2008 : Deux amendements (n°239 et 240) à la LFSS pour 2009 (n°1157) ont été déposés par M. Prétel et M. Jardé afin de libéraliser les prix et les marges des médicaments génériques sous Tarif forfaitaire de responsabilité.
- 9 février 2009 : L'amendement n°1723 à la loi Hôpital Patient Santé Territoire (n°1210) a été déposé par le groupe socialiste, radical, citoyen et divers gauche visant à lutter contre les stratégies de contournement de prescription des génériques en proposant une définition de la notion d'équivalent thérapeutique et la création par l'Afssaps et l'Assurance maladie d'un répertoire des équivalents thérapeutiques avant le 1^{er} janvier 2010.
- 23 octobre 2009 : L'amendement n°214 Rect. au PLFSS pour 2010 (n°19 76) a été déposé par M. Bur visant à rendre obligatoire la prescription au sein du répertoire des génériques lorsqu'il existe plusieurs alternatives médicamenteuses à même visée thérapeutique.
- 8 avril 2011 : L'amendement n°164 à la modification de la loi n°2009-879 portant réforme de l'hôpital (n°3293) a été présenté par le groupe socialiste, radical, citoyen et divers gauche pour introduire dans le code de la santé publique une définition de la notion d'équivalent thérapeutique et prévoir la création par l'Afssaps et l'Assurance maladie d'un répertoire des équivalents thérapeutiques avant le 1^{er} janvier 2012.
- 8 avril 2011 : L'amendement n°174 Rect. à la modification de la loi 2009-879 portant réforme de l'hôpital (n°3293) a été présenté par le groupe socialiste, radical, citoyen et divers gauche pour supprimer l'obligation d'information du titulaire des droits de propriété intellectuelle au moment du dépôt d'une demande d'Autorisation de mise sur le marché pour un médicament générique.

- 24 septembre 2011 : L'amendement n°252 à la loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (n°3725) a été présenté par le groupe socialiste, radical, citoyen et divers gauche visant à interdire la promotion auprès des prescripteurs sur les statines, les inhibiteurs de la pompe à proton, les antibiotiques, les antihypertenseurs et les antidépresseurs
- 20 octobre 2011 : L'amendement n°169 à la LFSS pour 2012 (n°3790) a été présenté par la Commission des affaires sociales, pour l'assurance maladie et les accidents du travail et par M. Bur prévoyant la possibilité pour le CEPS, et lorsqu'il existe une offre générique suffisante, de lancer une procédure d'appel d'offre. Seuls les trois médicaments génériques les moins chers pourraient alors être inscrits sur la liste des médicaments remboursables.
- 21 octobre 2011 : L'amendement n°269 Rect. à la LFSS pour 2012 (n°3 790) a été présenté par M Bur afin de conditionner la mention « non substituable » sur les ordonnances à une justification auprès du médecin conseil.
- 7 novembre 2011 : L'amendement n°311 Rect. à la LFSS pour 2012 (n° 3790) a été présenté notamment par Mme Escoffier afin de permettre l'inscription sur le répertoire des génériques des spécialités présentées sous forme de spray (administration par voie respiratoire).
- 19 octobre 2012 : L'amendement n°714 à la LFSS pour 2013 (n°287) a été présenté par M. Moignard afin de permettre l'inscription des médicaments administrés par voie respiratoire au répertoire des groupes génériques.
- 23 octobre 2012 : L'amendement n°789 à la LFSS pour 2013 (n°287) a été présenté par M Paul et Mme Lemorton afin de permettre la création d'un répertoire des groupes similaires qui pourrait accueillir les médicaments administrés par voie respiratoire et permettre ainsi leur substitution.
- Deux amendements déposés à l'Assemblée nationale dans le cadre du projet de loi de financement de la Sécurité sociale pour 2013 et visant à créer un répertoire des équivalents thérapeutiques ont été frappés d'irrecevabilité financière par le Président de la Commission des finances. De telles amendements avaient déjà été présentés dans d'autres textes législatifs, notamment le PLFSS pour 2008 sans pour autant subir le même sort.
- 7 novembre 2012 : L'amendement n°27 à la LFSS pour 2013 a été présenté au Sénat par M Daudigny afin d'avancer d'une année la date à laquelle la prescription en dénomination commune internationale deviendra obligatoire, tel que prévu dans la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.
- 7 novembre 2012 : L'amendement n°28 à la LFSS pour 2013 a été présenté au Sénat par M Daudigny afin de créer un cadre juridique destiné à permettre la substitution d'un médicament biologique par un médicament similaire, notamment via la création de la notion de groupe biologique.
- 9 novembre 2012 : L'amendement n°239 Rect. à la LFSS pour 2013 a été présenté au Sénat notamment par M Amoudry afin de permettre la création d'un répertoire des équivalents thérapeutiques.
- 9 novembre 2012 : L'amendement n°275 à la LFSS pour 2013 a été présenté au Sénat notamment par Mme Archimbaud afin de permettre la création d'un répertoire des équivalents thérapeutiques.
- 9 novembre 2012 : L'amendement n°295 à la LFSS pour 2013 a été présenté au Sénat notamment par Mme Archimbaud afin de permettre l'inscription des médicaments administrés par voie respiratoire au répertoire des groupes génériques.
- 9 novembre 2012 : L'amendement n°320 Rect Bis à la LFSS pour 2013 a été présenté au Sénat notamment par M Mézard afin de permettre l'inscription des médicaments administrés par voie respiratoire au répertoire des groupes génériques.

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 2011 sur quatre 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.

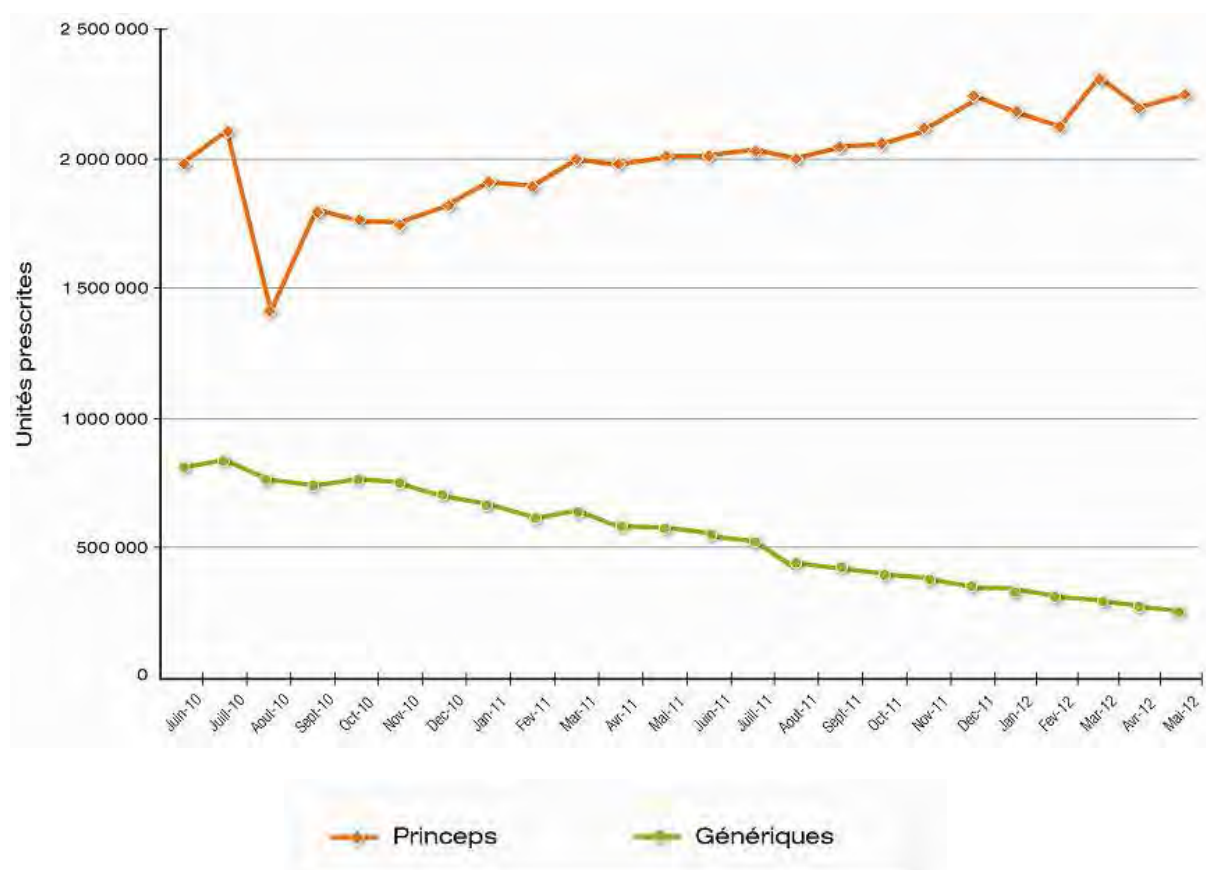
2.2.1. Circuit administratif (de l'AMM à la commercialisation)

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'ANSM 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 générique (141). Les seconds ont la possibilité (et non l'obligation) de déclarer au CEPS les dates d'échéance de leurs brevets (142).
- **Inscription au répertoire associée à une mise en garde de pharmacovigilance.** Le 20 mai 2010, l'ANSM a envoyé un courrier aux prescripteurs et aux pharmaciens afin de les informer de l'inscription récente au répertoire de deux génériques du Lévothyrox® (lévothyroxine Biogaran et Lévothyroxine Ratiopharm) indiquée dans le traitement des hypothyroïdies et dans les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH⁷⁶. Dans son courrier, l'Agence indiquait que la bioéquivalence de ces génériques avait été démontrée sur la base d'un intervalle de bioéquivalence réduit (principe actif avec marge thérapeutique étroite). Pour autant, elle appelait à une surveillance de l'équilibre thérapeutique (évaluation clinique voire biologique) en cas de substitution (d'un générique vers un autre, du princeps vers un générique, d'un générique vers le princeps). Une telle mise en garde de la même agence qui a précédemment affirmé la bioéquivalence de ces médicaments ne peut que porter atteinte à la confiance des patients et des professionnels dans ces génériques. La délivrance des génériques de la lévothyroxine n'a fait que décroître depuis la commercialisation des génériques. Le taux de pénétration des génériques est ainsi passé de 29% en mai 2010 à 12 % en mai 2012. Sur les deux génériques commercialisés, l'essentiel des ventes (88%) est réalisé par la Lévothyroxine Biogaran.

⁷⁶ Thyroïd Stimulating Hormone

Nombre d'unités délivrées de lévothyroxine depuis mai 2010



Source : Observatoire du médicament FNMF, à partir des données IMS Health mai 2012

↳ 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 (97) 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.
- ↳ Formes pharmaceutiques destinées à une administration par voie respiratoire (143) : les médicaments faisant appel à un dispositif médical d'administration par voie respiratoire ne peuvent aujourd'hui être inscrits au répertoire des médicaments génériques. Il s'agit notamment de médicaments indiqués dans le traitement de l'asthme ou de la broncho-pneumopathie obstructive des voies aériennes (BPCO). Un amendement au projet de loi de financement de la Sécurité sociale pour 2012 a été déposé au Parlement par M. Yves Bur (144) et au Sénat par Mme Escoffier (145) afin de permettre l'inscription au répertoire des génériques des spécialités pharmaceutiques qui se présentant sous forme de spray, sans pour autant que ces médicaments soient qualifiés de génériques. Les parlementaires ont ainsi souhaité faire bénéficier ces médicaments de la même exception qui avait été acceptée pour les quasi-génériques (formes orales à libération modifiée). Lors de l'examen du texte à l'Assemblée nationale, le ministre a demandé à M Bur de retirer son amendement au motif que l'équivalence thérapeutique de ces médicaments posaient encore question et dépendait en grande partie du dispositif médical d'administration qui lui était associé (146).

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.

- **Stratégies de contournement des génériques** : ces stratégies, qui ont fait l'objet d'une étude approfondie par l'Institut de Recherche et Documentation en Economie 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. Plus récemment, ces stratégies ont également été identifiées par la Direction générale de la concurrence de la Commission européenne dans son *Rapport d'enquête sur le secteur pharmaceutique* (147) qui a été publié en juillet 2009 après une large phase de consultation à laquelle la Mutualité Française a répondu (105).
- Mise en place par les laboratoires princeps de **stratégies en matière de dépôts de brevets** (grappes de brevets, brevets divisionnaires, brevets de défense) avec un double objectif : étendre la durée de protection de leurs produits et accroître l'incertitude juridique des génériqueurs. La Commission européenne, dans son rapport préliminaire, a ainsi relevé qu'une entreprise innovante est allée jusqu'à déposer 1300 brevets différents pour un seul médicament. Elle a également observé que le nombre de dépôts de brevets pharmaceutiques a doublé entre 2000 et 2007.
A titre d'exemple, la protection intellectuelle du clopidogrel (Plavix®) a expiré en juillet 2008, permettant ainsi aux génériques d'entrer sur le marché en octobre 2009. Néanmoins, deux protections restent attachées à ce médicament (148) :
 - ↳ Le sel utilisé par Plavix® pour sa fabrication jusqu'en février 2013. Les génériques ont donc dû développer leur offre en utilisant un sel de clopidogrel différent de celui du princeps, excepté, le clopidogrel Winthrop, auto-générique du laboratoire princeps.
 - ↳ L'indication dans le traitement du syndrome coronarien aigu, en association avec l'aspirine jusqu'en 2017.Le groupe Sanofi a communiqué sur ces différences auprès des professionnels de santé⁷⁷ (en dehors de l'autogénérique) « sans rappeler que leur bioéquivalence totale a été reconnue par les autorités de santé et que ces différences sont sans portée thérapeutique. En laissant entendre, de façon implicite, mais nécessaire, que ces différences ont un impact sur l'innocuité et l'efficacité du produit et donc sur la santé du patient, le laboratoire Sanofi Aventis incite les professionnels de santé à ne pas prescrire ou substituer le princeps par autre chose que l'autogénérique (149) ». Cette situation a conduit les laboratoires Teva à saisir l'Autorité de la Concurrence. Celle-ci a décidé en mai 2010 de ne pas prononcer de mesures conservatoires à l'encontre de Sanofi Aventis, étant donné que les conditions justifiant des mesures d'urgence ne sont pas réunies⁷⁸. Elle déclare en revanche poursuivre l'instruction sur le fond des pratiques reprochées. Rappelons que le Plavix® était en 2008 le médicament le plus remboursé par l'Assurance maladie obligatoire. Le taux de pénétration des génériques est de seulement 60% en mai 2012, après avoir atteint jusqu'à 69% en avril 2010. Par ailleurs, si aujourd'hui près d'une vingtaine de médicaments génériques sont disponibles sur le marché (contre plus d'une cinquantaine inscrits au répertoire), une boîte délivrée sur 3 est le Clopidogrel Winthrop⁷⁹, autogénérique du Plavix®.
- 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

⁷⁷ Les campagnes de promotion de son autogénérique faisaient même apparaître le mention « Il a tout de l'original ».

⁷⁸ Atteinte grave et immédiate à l'économie générale, au secteur intéressé ou à l'intérêt des consommateurs (Arrêt du 8 novembre 2005 de la Cour de cassation).

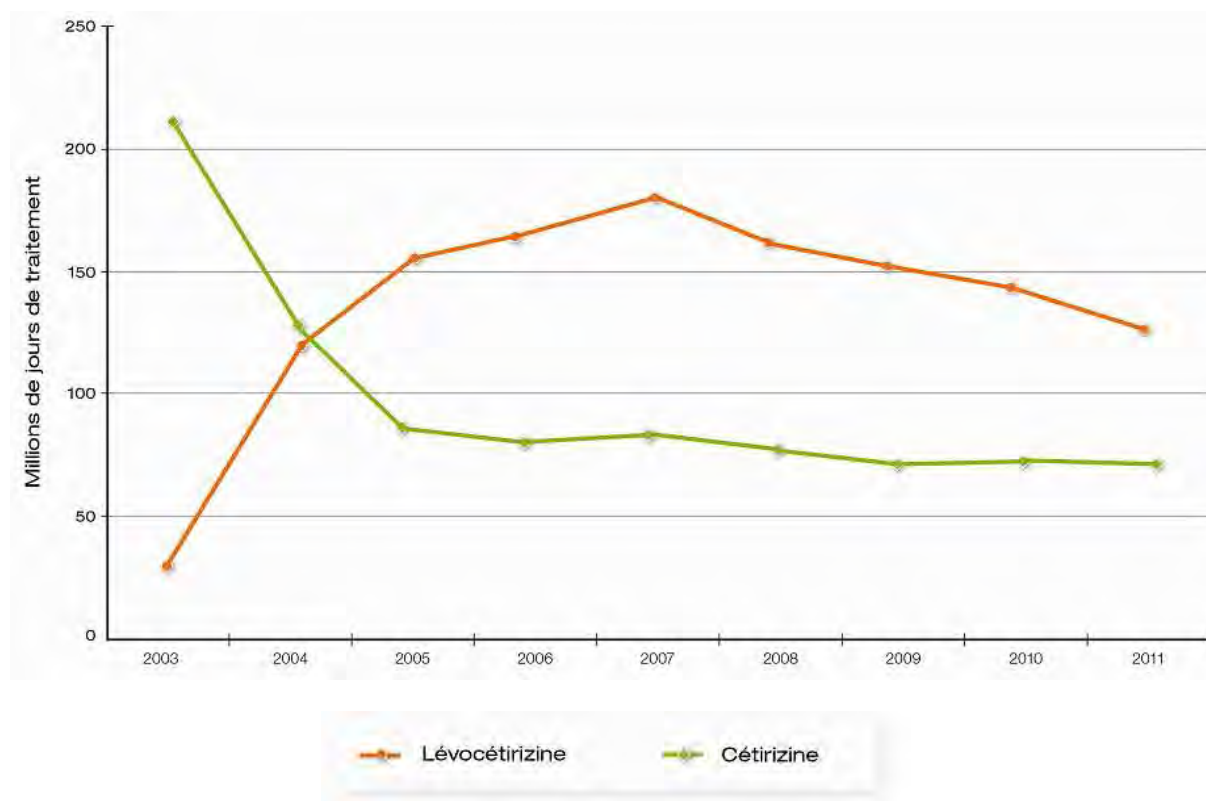
⁷⁹ Observatoire du médicament de la FNMF, à partir des données IMS Health mai 2012

pour défaut de bio-équivalence des génériques. Aux Etats-Unis, ces procédures suspendent la commercialisation des génériques pour une durée maximum de 30 mois. En Europe, les génériqueurs sont amenés à déposer des oppositions et des recours pour contester le plus souvent les brevets secondaires. Ils ont obtenu gain de cause dans près de 60% des cas, mais les délais d'attente ont atteint en moyenne deux ans.

- ↳ **Négociations et procédures judiciaires concernant les brevets**, ce qui retarde l'arrivée des génériques sur le marché voire, dissuade les plus petits génériqueurs (lettres d'avertissements, précontentieux, actions en justices, demandes de référés). Le plus souvent, ces actions sont initiées par les laboratoires princeps. Les génériqueurs ont obtenu gain de cause dans 62% des affaires jugées, avec une durée moyenne de procédure de 2,8 ans. Le coût total des litiges portant sur les brevets au sein de l'UE a été estimé à plus de 420 millions d'euros sur la période et pour l'échantillon étudié.
- ↳ La grande majorité des règlements amiables concernant les brevets (limitation du droit du génériqueurs à commercialiser son produit, transferts de valeurs...) ont été obtenus dans le cadre de procédures judiciaires. D'autres accords prévoyant l'entrée anticipée d'un générique sur le marché ont également été conclu pour une durée qui dépassait d'environ deux ans la perte d'exclusivité de la molécule.
- ↳ D'autres pratiques affectant la mise sur le marché des génériques ont été identifiées par la **DG Concurrence de la Commission européenne** :
 - ↳ intervention des laboratoires princeps devant les organes chargées de l'octroi de l'AMM et/ou du prix et remboursement afin de mettre en cause la sécurité, l'efficacité et la qualité des génériques évalués et/ou la légalité de leur commercialisation au regard du droit des brevets.
 - ↳ campagnes de dénigrement des génériques à l'égard des professionnels de la santé.
 - ↳ certains laboratoires princeps compliquent la commercialisation de génériques par une intervention au niveau des vendeurs de substance active et auprès des grossistes, au moment de la préparation des stocks de produits génériques.
- ↳ 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 génériquable 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.
- ↳ **Lancement de médicaments de seconde génération** dans le but de convertir les prescriptions du produit de première génération vers celui de seconde génération juste avant l'expiration du brevet du premier produit. Les laboratoires princeps développent ainsi des 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'ésoméprazole, 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, génériquée en 2004, a diminué entre 2003 et 2007, principalement au profit de la lévocétirizine⁸⁰ (Xyzall®). Le graphique suivant présente l'évolution du nombre de jours⁸¹ de traitements de lévocétirizine et de cétirizine prescrits et délivrés entre 2003 et 2011. Les deux courbes, quasi symétriques entre 2003 et 2007, montrent clairement que les prescriptions de cétirizine se sont déportées vers la lévocétirizine.

Evolution du nombre de jours de traitement de cétirizine et de lévocétirizine prescrits et délivrés entre 2003 et 2011



Source : Observatoire du médicament FNMf à partir des données IMS Health 2012

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 médicales sur les molécules sous brevet (hors répertoire des génériques) (150). Dans le cas particulier de la cétirizine, cette incitation à prescrire la lévocétirizine s'est accompagnée d'un retrait du marché de Zyrtec® (cétirizine) trois mois avant la date d'expiration de son brevet.

Le Conseil de la concurrence a d'ailleurs été saisi le 28 janvier 2008 par le ministre de l'économie, des finances et de l'emploi pour abus de position dominante à l'égard de la société UCB Pharma, exploitant de Zyrtec® et de Xyzall®. Il était ainsi reproché à UCB Pharma d'avoir délibérément retiré du marché Zyrtec® afin d'arrêter ses prescriptions et donc rendre la substitution par un générique impossible. Le Conseil de la concurrence (151) a rejeté la demande du plaignant en estimant notamment qu'UCB Pharma n'était pas en position dominante en septembre 2004

⁸⁰ Commercialisée en 2003

⁸¹ 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.

puisque Schering Plough détenait plus de part sur le marché des antihistaminiques et qu'à ce titre, il ne pouvait lui être reproché d'avoir abusé d'une position qu'il n'avait pas.

Rappelons que les génériques de la lévocétirizine sont commercialisés depuis septembre 2011. Le taux de pénétration des génériques dans ce groupe est de 55% sur la période septembre 2011/juin 2012.

Autre exemple d'une stratégie « me-too » qui a finalement été reconnue comme telle, celle de l'Inexium® (ésoméprazole) (152). Les laboratoires AstraZeneca ont commercialisé en 1988 une molécule qui va rapidement devenir un blockbuster : l'oméprazole (Mopral®). Le certificat complémentaire de protection de cette molécule est arrivé à échéance en avril 2004, ouvrant la voie à un marché considérable pour les génériqueurs. Mais deux ans plus tôt, AstraZeneca a lancé une nouvelle molécule, l'ésoméprazole, qui est en fait un isomère de l'oméprazole, c'est-à-dire une molécule ayant la même formule mais dont les atomes sont structurés différemment. En mars 2011, le groupe Ethypharm a commercialisé, en partenariat avec d'importants génériqueurs (dont Sanofi, Mylan, Biogaran, EG Labo), un générique de l'Inexium®. Le 18 mai 2011, les laboratoires AstraZeneca ont attaqué Ethypharm en référé pour violation de brevet. Au final, le Tribunal de grande instance de Paris a rendu une ordonnance de référé en faveur du défendeur : « Il apparaît ainsi, comme le soutient la société Ethypharm, que la société AstraZeneca a tenté de protéger une molécule déjà connue de l'art antérieur ayant les mêmes effets sur les mêmes maladies et donc d'obtenir une durée de protection supplémentaire pour le même produit de sorte que la mise sur le marché du générique de l'Inexium ne peut constituer à l'évidence une contrefaçon. »

La stratégie des « me-too » peut également être à l'initiative d'un laboratoire princeps concurrent afin de capter les prescriptions d'une molécule initiale prochainement générifiable. La Cour des Comptes (153) a ainsi évoqué le cas de la spécialité Efient® (prasugrel) commercialisée en janvier 2010, soit quelques mois avant l'expiration du brevet de son médicament concurrent, par ailleurs médicament générant le plus gros chiffre d'affaires en France : Plavix® (clopidogrel). Malgré une ASMR de niveau V (absence d'amélioration du service médical rendu), le CEPS a accordé à Efient® un coût de traitement journalier (1,43€TTC) supérieur à celui de Plavix® (1,23€TTC) et de ses génériques (0,65€TTC).

- ➔ Une autre stratégie consiste à modifier le dosage par l'utilisation d'un autre sel, rendant beaucoup plus délicate la substitution par le pharmacien. Elle a été illustrée en 2009 par le cas du Coversyl® (perindopril).

Le perindopril (sel de tertbutylamine) est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) qui a été commercialisé sous trois dosages (2mg, 4mg et 8mg) par les Laboratoires Servier à la fin des années 80. Les premiers génériques du perindopril (sel de tertbutylamine) ont été commercialisés en septembre 2008. Les laboratoires Servier ont commercialisé sept mois plus tard une nouvelle version de Coversyl® produit à partir de perindopril arginine à la place du sel de tertbutylamine. Il a résulté de cette nouvelle formulation une modification des dosages du Coversyl® (2,5mg, 5mg, 10mg), mais pas de la fraction thérapeutique active (1,67mg, 3,35mg, 6,73mg). La substitution de la nouvelle formulation de Coversyl® restait donc possible par les génériques perindopril (tert-butylamine).

Tableau comparatif des perindopril tert-butylamine et arginine

	Jusqu'en avril 2009 perindopril (tert-butylamine)	A partir d'avril 2009 perindopril (arginine)
Nom de marque	Coversyl®	Coversyl®
Dosage	2mg 4mg 8mg	2,5mg 5mg 10mg
Equivalence générique	Perindopril 2mg Perindopril 4mg Perindopril 8mg	Perindopril 2mg Perindopril 4mg Perindopril 8mg
Fraction thérapeutique active	1,67mg 3,35mg 6,73mg	1,67mg 3,35mg 6,73mg
Présentation pharmaceutique	Plaquettes thermoformées	Flacons-vrac sans bouchon-sécurité

L'utilisation du perindopril arginine à la place du perindopril tert-butylamine n'avait aucun impact sur l'efficacité et le profil de sécurité du Coversyl® mais était réputée améliorer la durée de conservation du médicament (de 2 ans à 3 ans).

Il a résulté de cette situation un grand nombre de confusions à la fois pour les pharmaciens et pour les patients qui se voyaient prescrire un dosage mais délivrer potentiellement un autre dosage. En effet, les visiteurs médicaux de Servier ont massivement communiqué tant auprès des médecins que des pharmaciens pour présenter la nouvelle formulation de Coversyl® comme largement supérieure à la précédente.

Au final, le taux de pénétration des génériques du perindopril n'a pas progressé de façon très importante. Il est ainsi passé de 25% en novembre 2009, soit un an après la commercialisation des premiers génériques, à seulement 39% en mai 2012.

- 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'ézétimibe⁸² (Ezetrol®). Ce médicament a obtenu une AMM en juillet 2005, peu avant la génériquation 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) par rapport à la prise séparée des deux principes actifs. Autre exemple, si le brevet du telmisartan expire en décembre 2013, celui de l'association telmisartan+hydrochlorothiazide expire quant à lui en janvier 2017.

⁸² L'ézétimibe est un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol. Il peut être utilisé, en association à une statine ou en monothérapie, pour réduire une hypercholestérolémie, mais sous certaines conditions précises (voir fiche HAS Bon usage des médicaments : « Quelle place pour l'ézétimibe dans l'hypercholestérolémie ? », novembre 2009)

→ 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 »**⁸³ : en avril 2007, le laboratoire GlaxoSmithKline a été condamné par le conseil de la concurrence (154) à une sanction pécuniaire de 10 millions d'euros pour avoir pratiqué à l'hôpital des prix inférieurs à ses coûts moyens variables pour la spécialité princeps 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 GlaxoSmithKline 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 fabricants de médicaments génériques, détenteurs d'autorisations de mises sur le marché, de venir concurrencer le laboratoire GlaxoSmithKline sur ce marché ou sur d'autres marchés, en les intimidant par cette démonstration d'agressivité. »

Pour autant, dans un arrêt du 8 avril 2008 (155), la Cour d'Appel de Paris a remis en question l'argumentation économique du Conseil de la concurrence relatif à la « prédation par construction d'une réputation » (156) et a en conséquence mis hors de cause le laboratoire GlaxoSmithKline.

Dans son arrêt du 17 mars 2009 (157), la Cour de Cassation a rejeté le pourvoi formulé par le Ministre de l'économie, des finances et de l'industrie au motif qu'il ne peut y avoir suspicion de pratique de prix prédateur dès lors qu'une entreprise en position dominante sur un marché pratique des prix particulièrement bas sur un autre marché que le marché dominé (158).

↳ **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 Génériques 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.

Les laboratoires princeps sont susceptibles de cumuler ces pratiques, ce qui accroît la probabilité de retarder l'entrée d'un générique sur le marché.

A titre d'exemple, la société Ratiopharm a saisi l'Autorité de la concurrence le 6 mars 2009 concernant les pratiques de la société Janssen-Cilag concernant la spécialité fentanyl Ratiopharm dispositif transdermique, générique de Durogesic® dispositif transdermique. Ratiopharm reprochait ainsi à Janssen-Cilag d'avoir :

- Mené des actions auprès de l'Afssaps pour retarder d'une part l'attribution du statut de générique à son médicament et d'autre part son inscription au répertoire.
- Mené une campagne de dénigrement auprès des médecins et des pharmaciens mettant en doute la bioéquivalence du générique par rapport au princeps et indiquant aux professionnels que leur responsabilité était engagée en cas de problème de santé du patient suite à la prescription ou la délivrance du générique.
- Pratiqué des « prix prédateurs » sur le marché hospitalier en 2009 en proposant un prix quasi nul pour des volumes pour lesquels il avait sollicité 800 000 euros l'année précédente.

⁸³ La Cour d'appel de Paris dans un arrêt du 8 avril 2008 a défini la pratique du prix prédateur comme « une politique de prix par laquelle une entreprise dominante baisse ses prix et, de ce fait, subit délibérément des pertes ou réduit ses profits à court terme, pour éliminer ou discipliner un ou plusieurs concurrents ou pour bloquer l'entrée sur le marché de concurrents potentiels dans le but de protéger ou de renforcer sa position dominante »

L'Autorité de la concurrence (159) a rejeté la demande de Ratiopharm de prononcer des mesures conservatoires à l'encontre de Janssen-Cilag au motif que les faits reprochés ne constituaient pas une atteinte grave et immédiate à l'économie générale, au secteur intéressé ou à l'intérêt des consommateurs. Elle relève néanmoins la nécessité de poursuivre l'instruction concernant les pratiques reprochées à Janssen-Cilag.

Enfin, les industriels peuvent également mener des actions plus en aval, au stade de la prescription des médecins.

- Les **visites médicales** des laboratoires pharmaceutiques aux médecins sont exclusivement orientées vers les molécules non génériques (136, 160). 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.
- Les représentants des industriels ont tenté **d'invalidier, sur le plan juridique, les actions des caisses d'assurances maladies en vue d'inciter à la prescription de médicaments génériques**.
 - ↳ En 2006, l'Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) a ainsi saisi l'Agence britannique du médicament pour dénoncer la mise en place d'un système de prime à la prescription de médicaments les moins coûteux (en particulier de médicaments génériques) qu'elle estime contraire à la directive européenne 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. L'article 93 de cette directive précise en effet que « Dans le cadre de la promotion des médicaments auprès des personnes habilitées à les prescrire ou à les délivrer, il est interdit d'octroyer, d'offrir ou de promettre à ces personnes une prime, un avantage pécuniaire ou un avantage en nature à moins que ceux-ci ne soient de valeur négligeable et n'aient trait à l'exercice de la médecine ou de la pharmacie [...] Les personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments ne peuvent solliciter ou accepter aucune des incitations interdites. » La Haute Cour de justice britannique fut saisie, puis la Cour européenne de justice (CJUE) dans le cadre d'une procédure dite de question préjudicielle⁸⁴. La CJUE dans son arrêt rendu le 22 avril 2010 n'a pas suivi les recommandations de l'Avocat général et conclut que l'article 94 de la directive précitée « ne s'oppose pas à des systèmes d'incitations financières, tels que celui en cause dans l'affaire au principal, mis en œuvre par les autorités nationales en charge de la santé publique afin de réduire leurs dépenses en la matière et tendant à favoriser, aux fins du traitement de certaines pathologies, la prescription par les médecins de médicaments spécifiquement désignés et contenant une substance active différente de celle du médicament qui était prescrit antérieurement ou qui aurait pu l'être si un tel système d'incitation n'existait pas. ».
 - ↳ Quelques mois après le lancement des CAPI (voir Première partie – 2.1.3), le Leem (17 juin 2009), mais également la confédération des syndicats médicaux français (22 juin et 22 septembre 2009) et le Conseil national de l'Ordre des médecins (19 octobre 2009) ont déposé un recours devant le Conseil d'Etat contre les CAPI. Le Conseil d'Etat (161) a rejeté ces requêtes et a condamné les parties à verser chacune 3000€ à l'UNCAM. Dans ses considérants, le Conseil d'Etat précise notamment qu'il « ne saurait être sérieusement soutenu que la détermination d'objectifs relatifs à la prescription de médicaments génériques par le contrat méconnaît le droit de toute personne de recevoir les soins les plus appropriés à son état ».

⁸⁴ Question qu'un tribunal national d'un État membre de l'Union européenne peut poser par écrit à la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE). La question ne peut porter sur le fond de l'affaire, mais sur l'interprétation d'une ou plusieurs normes de l'Union. La réponse de la CJUE est définitive et contraignante quant au sens que le juge national doit donner à la disposition dont il a demandé l'interprétation.

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 (160) a comparé l'évolution des ventes en volume et en valeur des médicaments de cinq classes thérapeutiques du champ conventionnel⁸⁵ 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 protégés 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 Economique 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 (162) ». 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 (163) a publié en juillet 2009 un référentiel de certification de la visite médicale auquel toutes les entreprises pharmaceutiques signataires d'une convention avec le CEPS et toutes les entreprises prestataires de visite médicale doivent se conformer.

- Des médecins qui se font le **relai de messages d'alerte** sur l'efficacité des génériques :
 - ↳ Cela a notamment été le cas avec les antiépileptiques, ce qui a conduit l'ANSM à mener en 2007 une évaluation spécifique sur cette classe de médicament (voir Première partie – 1.1.6).
 - ↳ Plus récemment, des doutes ont été émis concernant l'efficacité des génériques utilisés en cardiologie (164), et ce, malgré la publication d'une méta-analyse en décembre 2008 dans le Journal of the American Medical Association (JAMA) qui concluait « que les génériques sont équivalents cliniquement aux princeps et qu'il est raisonnable de les utiliser dans les pathologies cardiovasculaires, même avec les molécules ayant des marges thérapeutiques étroites ». Au final, que ce soit dans le traitement de l'épilepsie ou dans le traitement des maladies cardiovasculaires, les méta-analyses n'ont pas montré la supériorité des princeps.
 - ↳ Enfin, en septembre 2011, un médecin réanimateur de l'AP-HP a posé la question d'un risque potentiel de moindre efficacité de certains génériques d'antibiotiques injectables (165). Il se basait sur une revue de la littérature scientifique faisant apparaître une moindre efficacité pour certains génériques. L'Afssaps s'est montrée rassurante en indiquant que les études en question portaient, pour la majorité d'entre elles, sur des animaux (notamment des souris colombiennes), que les génériques en question n'étaient pas commercialisés en France et qu'aucun signal de pharmacovigilance n'avait été détecté. En octobre 2011, le conseil scientifique de l'Agence a donné un avis favorable à la réalisation d'une étude visant à reproduire l'étude colombienne mais avec des génériques de la vancomycine présents en France, et un des génériques colombiens comme témoin (166). A ce jour, cette étude n'a pas

⁸⁵ 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.

encore débuté notamment à cause des difficultés pour se procurer le générique colombien de la vancomycine.

↳ **Rapport de l'Académie de médecine** : l'Académie de médecine a publié le 15 février 2012 un rapport réalisé par Charles Joël Menkès⁸⁶ et intitulé « Place des génériques dans la prescription ». Ce rapport de 8 pages, construit sur la seule foi d'une bibliographie succincte et partielle diffuse des messages contradictoires, ambigus et discriminatoires à l'égard des génériques :

- ↳ Il porte le discrédit sur les procédures d'autorisation de mise sur le marché des génériques en dénigrant la validité scientifique des études de bioéquivalence.
- ↳ Il remet en question la substituabilité des génériques avec leurs princeps en évoquant les excipients à effet notoire, les différences de forme pharmaceutique, de sels et le fait que la bioéquivalence ne garantit pas l'équivalence thérapeutique.
- ↳ Il sous-estime la valeur économique des génériques pour le système de santé.
- ↳ Il remet en cause la sécurité des génériques notamment en dénonçant « une délocalisation massive de la production » dans des pays qu'il décrit comme moins exigeants en termes de qualité.

Ce rapport, dont le manque de rigueur est flagrant, a obtenu un large écho dans la presse diffusant, auprès du grand public, un message alarmiste sur les médicaments génériques. Cet écho médiatique a appelé le Pr Maraninchi, directeur général de l'ANSM et le Gemme (Association Générique même médicament) à intervenir publiquement pour diffuser un message de réassurance basé sur des arguments objectifs, documentés et scientifiques.

Enfin, ce rapport n'aborde pas les vraies questions nécessaires au développement d'une politique du générique efficace et ambitieuse :

- ↳ Le générique n'est pas qu'une question comptable : c'est un marché à développer dans l'intérêt général. Il permet de dégager des économies pour financer l'innovation thérapeutique qui est une innovation de niche, coûteuse.
- ↳ Le développement des génériques est insuffisant en France et le marché décroît de façon alarmante : cela est lié aujourd'hui aux pratiques de prescription, et aux comportements du grand public mal informé. Cet aspect aurait dû être développé, et être au cœur du rapport, son sujet étant « la place des génériques dans la prescription ».
- ↳ Comment développer la politique des prix des génériques : faut-il généraliser le TFR ? Peut-on encore baisser leur prix ? Faut-il élargir le répertoire trop étroit ? Beaucoup de questions se posent sur la politique de prix à appliquer sur les génériques.
- ↳ Enfin, les biosimilaires sont un enjeu majeur des prochaines années : il s'agit de les développer pour permettre l'accès du plus grand nombre à des thérapeutiques de pointe et de garantir des soins de santé durables.

↳ **Montée de la mention « non substituable » sur les prescriptions** : depuis 2008, au sein du répertoire, on constate que le recours aux génériques s'essouffle au profit des médicaments de référence ayant perdu leur brevet. Ainsi, lorsqu'il est possible de recourir aux génériques, ce sont les princeps qui sont délivrés par les pharmaciens. Parmi les principales raisons avancées pour expliquer ce phénomène on note l'utilisation plus fréquente de la mention « non substituable » apposée par les prescripteurs bloquant ainsi la possibilité de substituer.

Dans la pratique, d'après une enquête de l'USPO menée en août 2010 auprès de 3800 pharmaciens, 85% des pharmaciens interrogés ont déclaré être confrontés à une augmentation de la mention NS. Selon l'USPO, les médecins utiliseraient des tampons à encre « ne pas substituer » et les libellés « non substituables » sont apposés sur chaque ligne d'ordonnance et écrits à la machine, ce qui n'est pas conforme à l'article R5125-54 du Code de la santé publique.

⁸⁶ Ancien chef de service en rhumatologie de l'hôpital Cochin, au nom de la Commission II de l'Académie de Médecine, à savoir la « Commission thérapeutique – Médicament et Pharmacologie – Toxicologie » présidé par Monsieur JOLY, ancien Président de la Fédération des entreprises du médicament.

Une autre enquête réalisée auprès d'un échantillon représentatif de médecins traitants (167), par l'institut BVA pour le Gemme (168) a estimé le taux de mention « non substituable » à 22% des prescriptions.

Alertée par la progression de ce phénomène, l'UNCAM a lancé mi 2011 une étude nationale sur le non substituable portant sur un échantillon de 12 000 ordonnances délivrées dans plus de 8000 pharmacies. Les résultats de cette étude, présentés le 6 juin, ont montré que cette mention apparaissait sur 4,8% des ordonnances contenant au moins un médicament générique. L'étude relève néanmoins une forte disparité entre les molécules (12,6% de mention NS sur les prescriptions de clopidogrel, dont le médicament de référence est le Plavix®) et entre les régions (ex : 8,3% en Basse Normandie). Les résultats de cette étude doivent néanmoins être interprétés avec prudence. D'une part, l'échantillon reste relativement négligeable par rapport aux plus de 500 millions d'ordonnances pharmaceutiques traitées chaque année, d'autre part, le taux de mention « non substituable » relevé par l'étude porte sur la totalité des lignes prescrites sur les ordonnances étudiées et non sur les seules lignes de médicaments inscrits au répertoire des génériques. La publication de ces résultats ne clôt donc pas le débat sur le taux de « NS » sur les ordonnances.

Le directeur général de l'UNCAM avait précisé (169) qu'il pourrait tracer les mentions NS via l'utilisation, par les pharmaciens, de la nouvelle version 1.40 des cartes SESAM-Vitale. Néanmoins, le déploiement de ce logiciel au sein des pharmacies est encore insuffisant. En juillet 2012, seulement 7000 pharmacies (1/3 du réseau) ont déployé le logiciel SESAM Vitale 1.40, avec un objectif de 100% du réseau au 31 décembre 2012.

- Les outils mis à la disposition des médecins pour leur permettre de disposer des informations nécessaires à l'optimisation de leur prescription ne semblent pas toujours adaptés à la prescription de génériques. Ainsi, un sondage réalisé par BVA Healthcare pour le Gemme en décembre 2009 auprès de 203 médecins généraliste (échantillon représentatif des 38 126 médecins exerçant en libéral en métropole) fait plusieurs constats (170) :
 - ↳ La majorité des médecins interrogés n'est pas opposée aux médicaments génériques. 63% d'entre eux considèrent qu'ils sont éprouvés sur le plan de l'efficacité et de la sécurité. Pourtant moins de la moitié (47%) est favorable au développement de la prescription de génériques.
 - ↳ Plus de la moitié (55%) considèrent que pour prescrire des génériques, il faut connaître la DCI des médicaments, ce qu'ils considèrent comme impossible. Notamment parce que s'ils sont 72% à prescrire à l'aide d'un logiciel d'aide à la prescription, plus de la moitié de leurs logiciels ne permettent pas la prescription en DCI, et quand ils le permettent, les médecins n'utilisent cette fonction que dans un cas sur trois.
 - ↳ 27% des médecins interrogés déclarent ne pas connaître le répertoire des médicaments génériques. Seulement 22% de ceux qui le connaissent déclarent le consulter.
 - ↳ Seulement un médecin sur trois déclare connaître « bien » ou « très bien » les génériques et seulement 17% des médecins interrogés se disent « bien » ou « très bien » informés sur les nouveaux génériques. Enfin, 94% des médecins souhaiteraient être informés de l'inscription des nouveaux génériques au répertoire.
- Une nouvelle étude réalisée par BVA Healthcare pour le Gemme en mars 2012 auprès d'un échantillon représentatif de 200 médecins généralistes montre que (124) :
 - ↳ Seulement la moitié des médecins considèrent que prescrire un générique c'est avoir une attitude responsable.
 - ↳ Ils sont 71% à considérer que prescrire en nom de marque est plus facile que prescrire en génériques
 - ↳ Enfin, ce sondage révèle une dégradation de la perception du générique par les médecins généralistes en 2012 par rapport à 2009. En effet, ils sont moins nombreux à être favorables à une initiation de traitement par un générique (51% en 2012 contre 60% en 2009), ils sont moins nombreux à considérer que les génériques sont éprouvés du point de vue de la sécurité et de l'efficacité (47% versus 63%), enfin, ils sont plus nombreux à considérer les médicaments génériques comme des « sous médicaments » (31% versus 22%).

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 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.

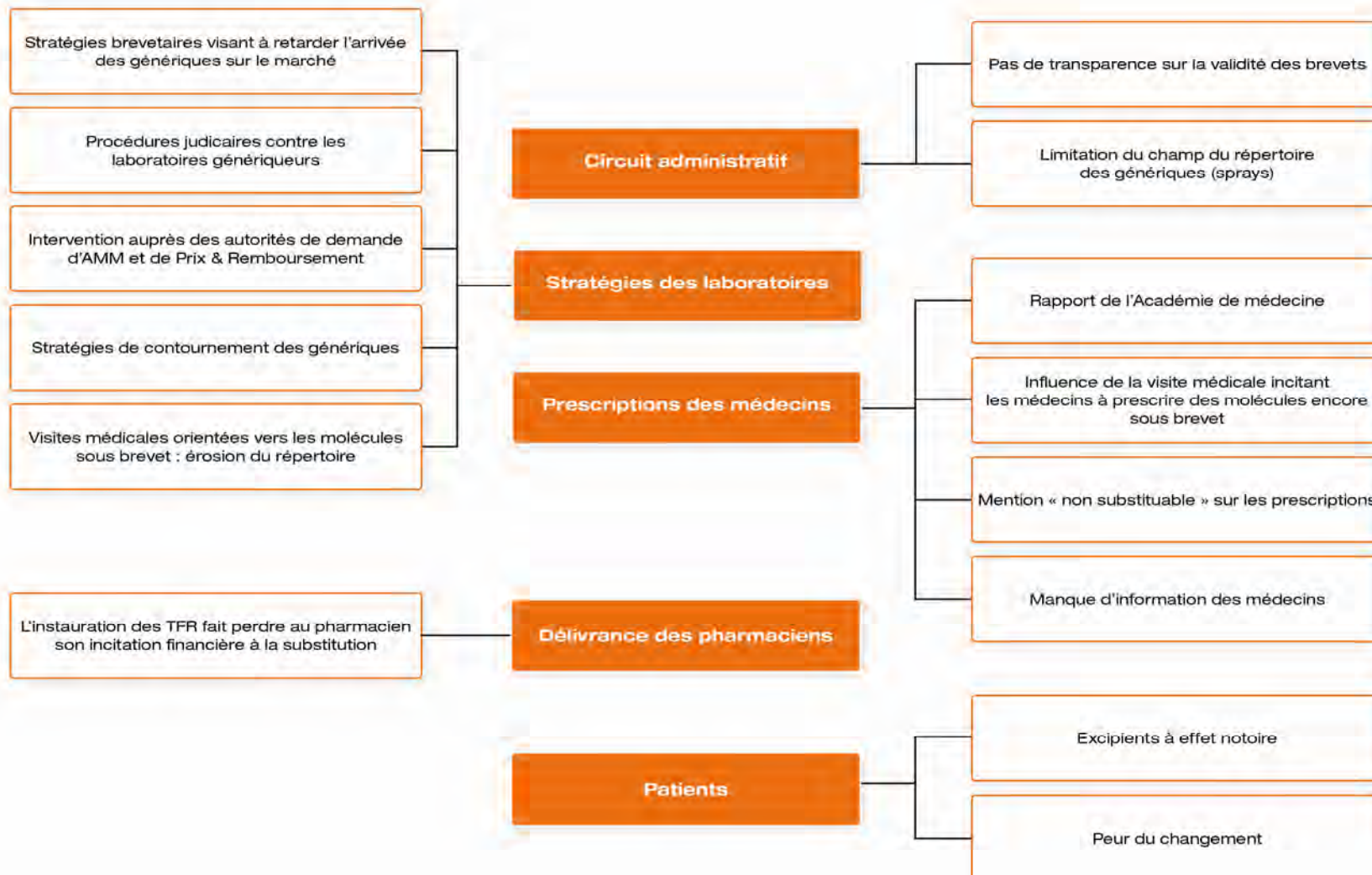
2.2.5. Patients

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 notoire** : 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 Collectif interassociatif sur la santé (Ciss) a publié une note le 24 mai 2012 (171) dans laquelle il remet en cause le dispositif d'évaluation (pertinence des tests de bioéquivalence, absence d'études précliniques et cliniques) et de contrôle des médicaments génériques. Le 10 septembre 2012, il a envoyé une lettre ouverte à la Ministre de la santé dans laquelle il remet en cause le mécanisme de preuve de l'équivalence entre le générique et son princeps. Le Ciss appelle notamment à la mise en place d'une « table ronde de haut niveau, en situation de recommander les adaptations nécessaires des règles de nature à garantir la bioéquivalence du générique par rapport au princeps ». Parallèlement, le 13 août 2012, le Ciss a publié un communiqué de presse (172) dans lequel il critique la mise en place du dispositif « Tiers payant contre générique ».
- A la fin du mois de juillet 2012, l'association de patients Renaloo a alerté le directeur général de la Cnamts sur les risques de la substitution du mycophénolate mofétil (173) (dont le princeps est Cellcept®), médicament immunosuppresseur indiqué en prévention des rejets aigus d'organes chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, hépatique ou cardiaque. Suite à la généralisation du dispositif « Tiers payant contre générique », l'association a souligné les risques d'une pression financière accrue sur des patients déjà fragiles et sur le risque d'une perte du greffon. Le directeur général de la Cnamts a décidé de retirer cette molécule de la liste des molécules ayant un objectif de substitution dans le cadre de la nouvelle Convention pharmaceutique (174) (voir annexe 3), en attente d'une recommandation de l'ANSM. Celle-ci a déclaré avoir commencé à travailler sur la question de la substitution de cette molécule avec la Société francophone de transplantation (175) (SFT).
- Enfin, les patients peuvent se faire le relai de rumeurs infondées qui circulent sur Internet sans que l'émetteur initial de ce « hoax » ne puisse être identifié. L'une d'entre elles, qui circule très largement et régulièrement via les messageries électroniques prétend que le Spasfon® générique

est plus cher que le médicament de marque : l'émetteur du message explique s'être présenté à la pharmacie avec une prescription de Spasfon®. A la place, le pharmacien lui a remis le générique de cet antispasmodique. De retour chez lui, il a comparé le prix du générique avec le prix d'une ancienne boîte de Spasfon retrouvée dans sa trousse à pharmacie. Il constate alors que générique est plus onéreux. En fait, le patient en question compare deux médicaments différents : le Spasfon® et le Spasfon Lyoc®. Le premier n'est pas générique et le second est générique. C'est le Spasfon Lyoc® qui lui a été prescrit et qui a fait l'objet d'une légitime substitution par le pharmacien (voir Deuxième partie – 1.2). En cas de gastro-entérite, le Spasfon Lyoc® est plus souvent prescrit, car il agit plus rapidement sur les spasmes. Contrairement au Spasfon® tout court, le Spasfon Lyoc peut être remplacé par un générique, vendu exactement au même prix, à savoir 2,32 euros la boîte de 10 lyophilisats oraux.

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



3. Les biosimilaires : un champ des possibles plein de promesses

3.1. L'environnement réglementaire des biosimilaires

3.1.1. Définitions

3.1.1.1. Médicament issu des biotechnologies

C'est Karl Ereky qui aurait employé le terme « biotechnologie » pour la première fois (176). Cet ingénieur hongrois évoquait ainsi la science et les méthodes qui permettent de fabriquer des produits à l'aide d'organismes vivants (177).

Dans le domaine de la santé, l'exploration du champ ouvert par la biotechnologie permet d'envisager de nouvelles modalités de prévention (vaccins), de traitements (protéines recombinantes, anticorps monoclonaux, thérapie cellulaire...) ou de diagnostic. Les premiers médicaments issus des biotechnologies ont été commercialisés dans les années 80 : à la fin des années 70, la bactérie *Escherichia coli* est modifiée pour multiplier le gène de l'insuline humaine. Après mise au point d'un processus d'extraction et de purification, l'insuline recombinante ainsi obtenue est commercialisée dans le début des années 80.

L'ANSM (178) définit un médicament biologique comme « une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci. Il s'agit de molécules complexes tant par leur taille que par leur conformation spatiale et leur formule chimique. Les grandes structures chimiques ne peuvent être obtenues par la chimie de synthèse ».

Plus formellement, la directive européenne 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain définit le médicament biologique comme « un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. Sont considérés comme médicaments biologiques : les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains définis respectivement à l'article 1er, paragraphes 4 et 10 ; les médicaments entrant dans le champ d'application de la partie A de l'annexe du règlement (CEE) no 2309/93 ; les médicaments de thérapie innovante définis dans la partie IV de la présente annexe ».

En France, la définition du médicament biologique a été introduite dans le code de la santé publique (article L5121-1) par la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament : on entend par « Médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle ».

Aujourd'hui dans le monde, plus de 100 substances actives issues des biotechnologies sont commercialisées. Les biotechnologies permettent notamment de produire :

- des hormones, permettant par exemple de traiter le diabète (insuline recombinante), le retard de croissance de l'enfant (hormone de croissance), les déséquilibres thyroïdiens (hormones thyroïdiennes). L'érythropoïétine (EPO), hormone qui augmente la production de globules rouges, est utilisée dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique, de maladies hématologiques ou de certains cancers par exemple.

- ↳ des cytokines (cellules de communication au sein du système immunitaire). Plusieurs familles de cytokines existent et sont aujourd'hui reproductibles par génie génétique, parmi lesquelles :
 - ↳ les interférons, qui sont des protéines naturellement produites par le système immunitaire pour défendre l'organisme contre les infections pathogènes. Ils sont utilisés comme médicaments anti-infectieux, dans le traitement de la sclérose en plaque, de l'hépatite C et contre de nombreux cancers en combinaison avec la chimiothérapie et la radiothérapie.
 - ↳ Les interleukines, qui sont des protéines aux propriétés immunostimulantes. Elles sont notamment utilisées dans le traitement de certains cancers.
 - ↳ Les CSF (Colony Stimulating factor) ou facteurs stimulant le développement des cellules souches hématopoïétiques. Ils permettent de stimuler la production de globules blancs et sont utilisés dans les cas de leucopénie, dans le traitement de certains cancers ou dans le cas d'autogreffe de moelle osseuse.
- ↳ des facteurs de coagulation sont utilisés dans le traitement des troubles de la coagulation (ex : hémophilie).
- ↳ des anticoagulants sont utilisés dans le cas de troubles [thrombo-emboliques](#).
- ↳ des anticorps monoclonaux sont des anticorps très purs produits par génie génétique pour répondre à des antigènes spécifiques (thérapie ciblée), notamment ceux qui sont produits par certaines cellules cancéreuses. Ils peuvent également être utilisés dans le cas d'un rejet aigue d'une transplantation rénale ou dans le traitement de la maladie de Crohn.
- ↳ des vaccins recombinants sont obtenus directement à partir de l'ADN des agents infectieux. Ils permettent ainsi de n'utiliser que l'antigène vaccinal (ex : vaccins contre la méningite ou contre certaines formes de cancer du col de l'utérus).

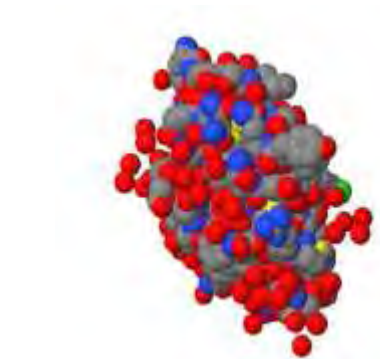
On va le voir, les substances issues des biomédicaments diffèrent des substances chimiques par plusieurs éléments, notamment :

- ↳ **Le poids moléculaire des substances actives produites** : les protéines issues des biotechnologies ont un poids moléculaire beaucoup plus important que celui des molécules chimiques (20 000 à 200 000 daltons contre 100 à 200 daltons). Les schémas (179) suivants illustrent les différences en termes de complexité moléculaire entre un médicament d'origine chimique (paracétamol) et deux médicaments d'origine biologique (insuline et trastuzumab⁸⁷).

- ↳ Structure molécule du paracétamol :

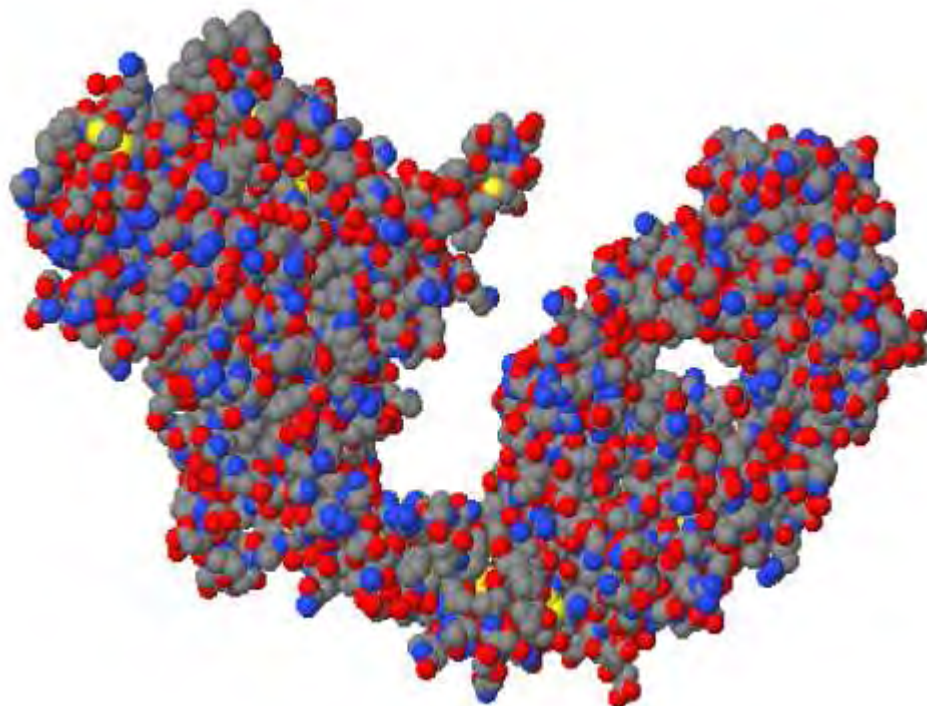


- ↳ Structure moléculaire de l'insuline :



⁸⁷ Herceptin®

↳ Structure moléculaire du trastuzumab :



- ↳ **La potentialité d'une réaction immunitaire** : la taille des biomolécules rend possible leur identification par l'organisme comme une substance étrangère, risquant ainsi de provoquer une réaction immunitaire (immunogénicité). Cette réaction immunitaire peut être souhaitée (dans le cas des vaccins) ou indésirable. La question de l'immunogénécité est souvent citée comme un facteur de risque propre aux biosimilaires et qui expliquerait certaines réticences à leur égard. Si cette question doit être regardée avec attention, il ne faut néanmoins pas oublier qu'elle concerne tous les médicaments issus des biotechnologies. Le potentiel immunogène d'un médicament dépend de nombreux facteurs et peut varier d'un individu à un autre et d'un lot à un autre, qu'il s'agisse du médicament de référence ou du biosimilaire.
- ↳ **Le processus de fabrication** : celui des biomédicaments est beaucoup plus complexe car utilisant les technologies du vivant. Il est très sensible à plusieurs facteurs comme la nature des cellules hôtes, la température, le processus de purification...
- ↳ **Le développement pharmaceutique des copies** : le dossier d'AMM des biosimilaires est beaucoup plus contraignant et exigeant que celui des génériques.
- ↳ **Le système de prix et remboursement** : la décote appliquée sur les médicaments biosimilaires par rapport au prix de leur médicament de référence est de l'ordre de 20%, alors que celle des génériques se situe autour de 60%.
- ↳ **Le système de prescription** : les médicaments biosimilaires aujourd'hui disponibles en France sont des médicaments d'exception à prescription initiale hospitalière.
- ↳ **Le système de délivrance** : à ce jour, en France, les pharmaciens ne bénéficient pas du droit de substitution entre médicaments issus des biotechnologies.
- ↳ **Le système d'administration** : la plupart des biomédicaments sont administrés par injection ou perfusion afin d'éviter une dégradation des protéines par le système digestif.

3.1.1.2. Médicament biosimilaire

Le terme « biosimilaire » est une traduction française de « Similar Biological Medicinal Product ». Un médicament biosimilaire est un médicament issu des biotechnologies qui copie en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité un produit biologique pré-existant dont les brevets sont tombés dans le domaine public.

L'article L5121-1 du Code de la santé publique définit le médicament biologique similaire, sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, comme « tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues au a) du 5° du présent article pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire ».

Selon l'ANSM, trois substances actives biosimilaires (14 spécialités pharmaceutiques) sont aujourd'hui autorisées en Europe :

Tableau récapitulatif des biosimilaires autorisés dans l'Union européenne

Substances actives avec une offre biosimilaire		Médicament de référence	Médicaments biosimilaires ayant obtenu une AMM
érythropoïétine	hormone stimulant la production de globules rouges	Eprex	Abseamed Binocrit Epoetin alpha Hexal Retacrit Silapo
filgrastim	« facteur de croissance de la lignée granulocytaire »)	Neupogen	Biograstim Filgrastim Ratiopharm Ratiograstim Tevagrastim Filgrastim Hexal Zarzio Nivestim
somatropine	hormone de croissance	Genotropin Humatrope	Omnitrope Valtropin

Les brevets de plusieurs anticorps monoclonaux devraient tomber dans le domaine public prochainement, notamment celui d'Herceptin® (Trastuzumab) en 2013, Mabthera® (Rituximab) et Remicade® (Infliximab) en 2014, Erbitux® (Cétuximab) en 2017 ou Avastin® (Bevacizumab) en 2019 (180).

3.1.2. Fabrication

Les médicaments biotechnologiques sont produits à partir de cellules vivantes (micro-organismes, organes, tissus d'origine végétale ou animale, cellules ou liquides biologiques comme le sang ou le plasma par exemple) auxquelles on intègre des gènes codant pour le biomédicament afin qu'elles produisent le biomédicament (protéines recombinantes, anticorps...).

La synthèse du médicament passe donc par plusieurs phases :

- la programmation génétique de la cellule hôte pour produire la protéine
- la multiplication de ces cellules (culture cellulaire) dans des bioréacteurs
- l'extraction des protéines recombinantes qui sont séparées de la cellule hôte par centrifugation et par filtration
- la purification des protéines par chromatographie
- la formulation en produit fini.

La Direction Générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services a réalisé une étude (181) visant à faire le point sur la production des médicaments issus des biotechnologies en France en 2010. Elle a ainsi réalisé une cartographie présentant les sites de production de ces biomédicaments en France (voir annexe 4).

Cette carte montre que la France dispose d'un tissu industriel de produits biotechnologiques déjà bien implanté autour de quatre grands bassins de production (la région Rhône-Alpes, la vallée de la Seine,

l'Alsace, le département du Nord). La France dispose notamment d'importantes capacités de production dans le domaine des vaccins, des produits dérivés du sang et des hormones, avec un certain nombre de sites qui étaient en cours de construction en 2010, notamment dans le domaine des anticorps monoclonaux.

3.1.3. Propriété intellectuelle

Les règles relatives à la propriété industrielle des biomédicaments sont identiques à celles des médicaments chimiques (voir Première partie - 1.1.1.).

Il est néanmoins important de préciser que dans le cas des médicaments issus des biotechnologies, le champ d'application des brevets est potentiellement plus complexe car il doit intégrer notamment deux nouveaux paramètres : le fait que ce sont des cellules du vivant qui sont impliquées dans le processus de production d'une part et la complexité du processus de fabrication d'autre part. Or on a vu l'importance du processus de fabrication sur la qualité et l'efficacité d'un biomédicament. C'est aussi pour cela que les candidats biosimilaires doivent conduire des études spécifiques pour obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Enfin, la situation au regard du droit de la propriété intellectuelle pour les médicaments issus des biotechnologies risquera, plus encore pour les médicaments issus des biotechnologies que pour les médicaments issus de la chimie, de se heurter à l'approche de santé publique, notamment dans les pays en développement (182).

3.1.4. AMM des biosimilaires

Pour pouvoir être commercialisés sur le territoire européen, les candidats biosimilaires doivent déposer une demande d'AMM européenne centralisée (183) auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA), à l'exception de quelques rares cas. Le médicament de référence doit avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché sur la base d'un dossier complet. C'est la Commission européenne qui délivre ou non l'autorisation de mise sur le marché après avis de l'EMA. Si elle est accordée, l'AMM est valable dans tous les pays de l'Union européenne.

C'est l'Union européenne, qui, la première, a prévu un environnement réglementaire spécifique aux biosimilaires. La Directive 2001/83/CE du parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain précise dans la partie II de son Annexe 1 que :

« Les dispositions de l'article 10, paragraphe 1, point a), point iii) peuvent ne pas suffire dans le cas des médicaments biologiques. Si l'information exigée dans le cas des produits essentiellement similaires (génériques) ne permet pas de démontrer la nature similaire de deux médicaments biologiques, des données supplémentaires, en particulier le profil toxicologique et clinique doivent être fournies.

Lorsqu'un médicament biologique [...] qui se réfère au médicament d'origine ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché dans la Communauté, fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché de la part d'un demandeur indépendant après l'expiration de la période de protection des données, la démarche suivante s'applique.

- L'information à fournir ne se limite pas aux modules 1, 2 et 3 (données pharmaceutiques, chimiques et biologiques), complétés par des données de bioéquivalence et de biodisponibilité. Le type et la quantité de données supplémentaires (à savoir des données toxicologiques et d'autres données non-cliniques et cliniques appropriées) sont déterminés au cas par cas.
- En raison de la diversité des médicaments biologiques, l'autorité compétente définit la nécessité d'études identifiées prévues dans les modules 4 et 5 en prenant en compte la caractéristique spécifique de chaque médicament pris séparément.

Les principes généraux à appliquer sont traités dans une ligne directrice prenant en compte les caractéristiques du médicament biologique concerné publiée par l'Agence. Au cas où le médicament

autorisé à l'origine a plus d'une indication, l'efficacité et la sécurité du médicament revendiquées comme étant similaires doivent être justifiées ou, au besoin, démontrées séparément pour chacune des indications revendiquées. »

En d'autres termes, les médicaments biosimilaires ne peuvent pas obtenir une autorisation de mise sur le marché sur le modèle des médicaments génériques qui ne sont pas tenus de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques. La nature des études à fournir sont définies au cas par cas. Néanmoins, l'Agence européenne du médicament (EMA) a publié des guidelines destinés à aider les demandeurs à interpréter correctement les pré-requis définis par les Directives européennes.

Par ailleurs, la partie II de l'annexe de l'arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique (184) précise les données supplémentaires à fournir par les candidats biosimilaires.

Concrètement, un candidat biosimilaire devra déposer, auprès de l'Agence européenne du médicament, un dossier comportant 5 modules :

- Module 1 : Renseignements administratifs
- Module 2 : Résumé des modules 3, 4 et 5
- Module 3 (informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques) : la qualité du produit issu du procédé de fabrication du biosimilaire devra être comparée à celle du médicament de référence.
- Module 4 (rapports non cliniques) : La sécurité et la toxicité du biosimilaire devront être comparées au médicament de référence sur la base d'études in vitro et in vivo (pharmacodynamie et pharmacocinétique).
- Module 5 (rapports des études cliniques) : l'efficacité du biosimilaire devra également être démontrée sur la base d'études comparatives par rapport au médicament de référence.

Les études sont donc comparatives. Elles n'ont pas pour objectif de montrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du biosimilaire dans l'absolu, mais de démontrer que ces trois paramètres sont similaires à ceux du médicament de référence.

Comparaison du contenu du dossier de demande d'AMM

Dossier de demande d'AMM	Médicament de référence	Médicament générique	Médicament biosimilaire
Module 1 : Renseignements administratifs	Oui	Oui	Oui
Module 2 : Résumé des modules 3, 4 et 5	Oui	Oui	Oui
Module 3 : Qualité (procédé de fabrication)	Oui	Oui	Etudes comparatives
Module 4 : Sécurité (études non cliniques)	Oui	Non	Etudes comparatives
Module 5 : Efficacité (études cliniques chez l'homme)	Oui	Etude de bioéquivalence	Etudes comparatives

Les biosimilaires ne sont pas des médicaments génériques comme les autres au sens où leur similarité ne peut être démontrée par les seules études de bioéquivalence. Leur développement est plus complexe, plus long et plus coûteux (études cliniques de phase I et III) que celui des médicaments génériques. Le dispositif réglementaire attaché à leur autorisation est plus exigeant que

pour les médicaments génériques : les médicaments biologiques doivent en effet faire la preuve de la similarité de leur qualité, leur sécurité et leur efficacité par rapport au médicament biologique de référence.

Si la démonstration de la comparabilité est une étape clé du développement des biosimilaires, les médicaments de références doivent se soumettre au même exercice à l'occasion de toute modification de leur processus de fabrication. Ils doivent alors démontrer la comparabilité de la sécurité, de la qualité et de l'efficacité du biomédicament produit avec le nouveau procédé de fabrication par rapport au même biomédicament mais produit selon l'ancien procédé de fabrication.

Les premiers biosimilaires ont été autorisés en 2006 en Europe pour deux hormones de croissance : Omnitrope (Laboratoires Sandoz) et Valtropine (Laboratoire BioPartners). A ce jour, 14 biosimilaires ont été autorisés en Europe

Liste des biosimilaires autorisés en Europe

DCI	Produit de référence	Biosimilaire	Indication	AMM	
				Titulaire	Date
Somatropine	Genotropine	Omnitrope	Syndrome de Turner Nanisme Syndrome de Prader-Willi	Sandoz	04/2006
	Humatrope	Valtropine	Syndrome de Turner Nanisme	BioPartners	04/2006
Epoïétine alpha	Eprex	Binocrit	Anémie chronique Insuffisance rénale	Sandoz	08/2007
	Eprex	Epoetin alpha Hexal	Anémie chronique Insuffisance rénale Cancer	Hexal	08/2007
	Eprex	Abseamed	Anémie chronique Insuffisance rénale Cancer	Medice Arzneimittel Pütter & Co	08/2007
Epoïétine zeta	Eprex	Silapo	Anémie chronique Transfusion sanguine autologue Insuffisance rénale Cancer	Stada R&D	12/2007
	Eprex	Retacrit	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques Neutropénie Cancer	Hospira UK	12/2007
Filgrastim	Neupogen	Ratiograstim	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques Neutropénie Cancer	Ratiopharm	09/2008
	Neupogen	Filgrastim Ratiopharm	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques Neutropénie Cancer	Ratiopharm	09/2008
	Neupogen	Biograstim	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques Neutropénie Cancer	CT Arzneimittel	09/2008
	Neupogen	Tevagrastim	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques Neutropénie Cancer	Teva	09/2008

	Neupogen	Filigrastim Hexal	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques Neutropénie Cancer	Hexal	02/2009
	Neupogen	Zarzio	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques Neutropénie Cancer	Sandoz	06/2009
	Neupogen	Nivestim	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques Neutropénie Cancer	Hospira UK	06/2010

Source : Biosimilars : Current situation and futur prospects, Worldwide, Donald Macarthur, Mars 2012

3.1.5. L'extrapolation à d'autres indications

La réglementation européenne (185) prévoit que dans certaines circonstances, lorsque le biomédicament de référence est indiqué dans plusieurs indications, le biosimilaire peut bénéficier de ces mêmes indications même s'il n'a réalisé les études requises que sur une seule des indications. C'est le concept de l'extrapolation à d'autres indications :

« In certain cases it may be possible to extrapolate therapeutic similarity shown in one indication to other indications of the reference medicinal product. Justification will depend on e.g., clinical experience, available literature data, whether or not the same mechanisms of action or the same receptor(s) are involved in all indications. Possible safety issues in different subpopulations should also be addressed. In any case, the company should justify the approach taken during the development of the product and might want to contact the EMEA before starting the development for scientific and regulatory advice. »

Le biosimilaire ne peut bénéficier de ce dispositif que sous certaines conditions. Il faut notamment que les études réalisées pour une première indication aient été conduites auprès de la population dans laquelle la pathologie est la plus représentative. Il faut également que le mode d'action du biosimilaire soit le même dans toutes les indications concernées.

Ainsi dès lors qu'un biosimilaire a démontré sa comparabilité (qualité, sécurité et efficacité) dans une indication auprès d'une population représentative par rapport au médicament de référence, l'EMA considère que cette comparabilité peut être extrapolée à l'ensemble des indications pour lesquelles le mode d'action du biomédicament est identique.

A titre d'exemple, les trois molécules issues des biotechnologies pour lesquelles des biosimilaires ont obtenu une AMM européenne ont bénéficié de l'extrapolation à d'autres indications déjà autorisées, mais non étudiées lors du développement clinique du biosimilaire.

Le tableau suivant présente les indications des médicaments de référence commercialisés en France (les médicaments de référence de la somatropine ne sont pas commercialisés en France) et la nature des études portées à l'appui des dossiers de leurs biosimilaires. Tous ces biosimilaires ont obtenu une extrapolation de leurs indications à celles du médicament de référence.

Illustration du principe d'extrapolation des indications thérapeutiques

Indications de la spécialité de référence	Nature des études demandées aux biosimilaires
Epoïétines	
Traitement de l'anémie symptomatique associée à une insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant. Traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes traités par chimiothérapie Peut être utilisé pour augmenter les dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées Peut être utilisé pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologue chez les patients adultes, sans carence martiale, devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles	Abseamed, Binocrit, Epoetin alfa Hexal : Anémie chez les patients atteints d'IRC, anémiques suite à une chimiothérapie. Retacrit, Silapo : Anémie associée à une IRC avec hémodialyse Anémie chez les patients sous chimiothérapie
Filgrastim	
Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne. Administration à long terme chez l'enfant et l'adulte dans les neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique Mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant Neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé afin de réduire les risques d'infection bactérienne Réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle.	Biograstim, Filgrastim Ratiopharm, Ratiograstim, Tevagrastim : Durée de la neutropénie sévère chez des patients atteints de cancer Retacrip et Silapo : Augmentation du taux de neutrophiles dans le sang. Nivestim : Intervalle de temps avant survenue d'une neutropénie grave chez des patients sous chimiothérapie

Source : FNMF à partir des données de la HAS et de l'ANSM

3.1.6. Dénomination des biosimilaires

Les médicaments, qu'ils soient issus des biotechnologies ou non, peuvent être identifiés soit par leur nom de marque, soit par leur dénomination commune internationale associée au nom de l'exploitant.

Tous les médicaments de référence ont fait le choix de s'identifier par un nom de marque. Ces noms de marque peuvent varier d'un pays à l'autre, alors que la DCI est la même dans tous les pays. A titre d'exemple, la spécialité Eprex® (époïétine) est commercialisée sous le nom d'Erypo® en Autriche et en Allemagne.

Dans la plupart des cas, les médicaments génériques sont identifiés par leur DCI suivi du nom du laboratoire exploitant (ex : Oméprazole Mylan). En revanche, les biosimilaires ont le plus souvent choisi d'être identifiés par un nom de marque (ex : Binocrit®). Certaines dénomination de marque sont une contraction du nom du laboratoire et de la DCI (ex : Tevagrastim® ou Ratiograstim®).

Tableau récapitulatif des dénominations des biosimilaires autorisés en Europe
(en vert, les biosimilaires commercialisés en France)

Substance active avec une offre biosimilaire	Nom de marque du médicament de référence	Biosimilaire sous nom de marque	Biosimilaire sous DCI + Nom du laboratoire
Epoïétine	Eprex®	Abseamed® Binocrit® Retacrit® Silapo®	Epoetin alpha Hexal
Filgrastim	Neupogen®	Biograstim® Ratiograstim® Tevagrastim® Zarzio® Nivestim®	Filgrastim Ratiopharm Filgrastim Hexal
Somatropine	Genotropine® Humatrope®	Omnitrope® Valtropin®	

Il s'agit là d'un véritable choix stratégique des laboratoires de biosimilaires qui pourrait notamment traduire leur volonté de ne pas positionner leurs spécialités comme des « copies » des médicaments de référence, mais comme des médicaments distincts bien que similaires.

Dans le cas des époïétines, la DCI est complétée par une lettre grecque (alfa à zêta). Les époïétines sont des analogues de l'érythropoïétine humaine. Si la substance active est la même, les biosimilaires autorisés par la Commission européenne et donc considérés comme similaires à l'époïétine de référence peuvent différer par leur glycosylation⁸⁸. Cette différence n'a aucun impact en termes d'efficacité et d'effets indésirables. Par ailleurs, une différence de glycolisation peut être observée sous deux DCI strictement identiques (suivie de la même lettre grecque). Elle peut même être observée d'un lot à l'autre d'un même médicament (186).

3.1.7. Dispositif de surveillance

Comme pour n'importe quel médicament, les fabricants de biomédicaments (médicament de référence et biosimilaires) doivent respecter les bonnes pratiques de fabrication (cf 1.1.5.). Les autorités nationales pratiquent des inspections régulières sur les sites de fabrication situés en Europe ou en dehors de la Communauté européenne pour les produits importés.

Les biomédicaments commercialisés en Europe ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché via une procédure centralisée. C'est donc l'EMA qui coordonne les inspections avec les agences nationales.

Comme pour tout médicament, les exploitants de biomédicaments doivent mettre en place un dispositif de pharmacovigilance approprié (cf 1.1.6.).

Enfin, l'octroi de l'AMM est systématiquement associé à la mise en place d'un plan de gestion des risques (187) (PGR). Ce plan comporte :

- la description du profil de sécurité d'emploi du médicament (risques identifiés les plus importants, risques potentiels et information manquantes avant commercialisation comme la population à risque par exemple).
- un plan de pharmacovigilance adapté
- un plan de minimisation des risques si nécessaire

⁸⁸ Ajout de chaînes d'hydrates de carbone sur la séquence d'acides aminés.

Il décrit en détail le dispositif de surveillance du profil de sécurité et d'efficacité du médicament mis en place par le laboratoire après commercialisation. Dans le cas des biosimilaires, la surveillance de l'immunogénicité fait partie intégrante du PGR.

3.1.8. Prix et remboursement

a) Prix

Les médicaments issus des biotechnologies sont dispensés soit exclusivement à l'hôpital, soit à l'hôpital et en ville.

- Le prix des médicaments dispensés à l'hôpital est déterminé selon deux modalités :
 - ↳ Lorsque la dispensation du médicament à un patient hospitalisé peut s'intégrer dans la prestation d'hospitalisation d'un groupe homogène de séjour (GHS) : le prix est fixé par négociation entre l'hôpital et les laboratoires selon une procédure d'appel d'offre lorsque plusieurs fournisseurs existent.
 - ↳ Lorsque le coût du médicament est trop important pour pouvoir être intégré dans un GHS : la spécialité est alors inscrite sur la « liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation (188) ». C'est le CEPS qui fixe les tarifs de responsabilité des médicaments facturés en sus. Ce tarif constituera la base de remboursement de l'assurance maladie à l'établissement de santé.
- Le prix fabricant hors taxe (PFHT) des médicaments dispensés en ville (et inscrits sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux) sont fixés par négociation entre le CEPS et l'entreprise exploitant le médicament. Si la doctrine du CEPS en ce qui concerne la fixation des prix des génériques est relativement transparente du moins dans ses principes, elle est encore en construction en ce qui concerne les biosimilaires. En pratique, il apparaît que l'écart de prix entre le médicament de référence et son biosimilaire, à présentation comparable, est moins élevé que dans le cas des génériques. Cet écart serait en moyenne de 30% (178).

b) Remboursement

Pour pouvoir être remboursables en officine de ville, les médicaments doivent être inscrits sur la liste des spécialités remboursables.

Lorsqu'il s'agit de médicament particulièrement onéreux et d'indications précises, la prise en charge est encadrée par le dispositif des « médicaments d'exception » qui prévoit un accord préalable du service médical sur la base d'une Fiche d'information thérapeutique (FIT) publiée en annexe de l'arrêté d'inscription (189). Cette fiche indique précisément des conditions de prescription (indications) et de délivrance conditionnant la prise en charge du médicament.

Les médicaments à base de somatropine et d'époïétine sont considérés comme des médicaments d'exception. Ce n'est pas le cas des médicaments à base de filgratim.

Le tableau suivant récapitule le statut des médicaments pour lesquelles une offre biosimilaire existe en France au regard des règles de fixation des prix et de remboursement.

Statut des biosimilaires commercialisés en France au regard du prix et du remboursement

Molécule	Médicament de référence	Biosimilaire disponible en France	Statut de prix à l'hôpital	Médicament d'exception (en ville)	Taux de remboursement
Somatropine	Genotropine	Omnitrope	T2A (GHS)	Oui	100%
Époïétines	Eprex	Binocrit Retacrit	Liste en sus	Oui	65%
Filgrastim	Neupogen	Ratiograstim Tevagrastim Zarzio Nivestim	T2A (GHS)	Non	100%

Source : Observatoire du médicament FNMF, 2012

3.1.9. Conditions de prescription et de délivrance

Les médicaments biosimilaires aujourd'hui autorisés en Europe sont tous soumis, par leur AMM, à prescription initiale hospitalière. Après la première prescription, tout médecin peut renouveler le traitement, dès lors qu'il reprend les mentions de la première prescription. Si besoin, la posologie et la durée de traitement peuvent être modifiées.

Conditions de prescription et de délivrance des biosimilaires autorisés en Europe

Substances actives avec une offre biosimilaire	Médicament de référence / Biosimilaires	Conditions de prescription	Conditions de délivrance
Epoïétine (hormone stimulant la production de globules rouges)	Eprex / Abseamed Binocrit Epoetin alpha Hexal Retacrit Silapo	Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription initiale par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile est également autorisée.	Ordonnance de médicaments d'exception à 4 volets. Traitement délivré pour 30 jour Délai de présentation de l'ordonnance : 3 mois
Filgrastim (facteur de croissance de la lignée granulocytaire)	Neupogen / Biograstim Filgrastim Ratiopharm Ratiograstim Tevagrastim Filgrastim Hexal Zarzio Nivestim	Médicament à prescription initiale hospitalière trimestrielle. Ordonnance de renouvellement de ville établie par tout prescripteur	Traitement délivré pour 30 jours Pour les renouvellements, présentation simultanée de la prescription initiale hospitalière datant de moins de 3 mois
Somatropine (hormone de croissance)	Genotropine Humatrope / Omnitrope Valtropin	Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques	Ordonnance hospitalière de médicaments d'exception à 4 volets Traitement délivré pour 30 jours Délivrance d'un renouvellement : ordonnance de médicaments d'exception à 4 volets établie par tout prescripteur et présentation simultanée de la prescription initiale hospitalière datant de moins d'1 an.

Source : Observatoire du médicament FNMF 2012

En France, les médicaments peuvent être prescrits en nom de marque ou en DCI. La prescription est obligatoire pour les médicaments inscrits au répertoire des génériques (190). Elle sera obligatoire pour tous les médicaments, y compris les biosimilaires, à l'horizon 2015.

Les biosimilaires actuellement autorisés en Europe sont des médicaments d'exception. A ce titre, ils doivent être prescrits, conformément à la Fiche d'information thérapeutique (FIT) telle que publiée au Journal Officiel sur un imprimé spécifique à quatre volets appelé « ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception » :

- ➔ Volet 1 : pour l'assuré
- ➔ Volet 2 et 3 : Pour la caisse d'assurance maladie et pour le service médical.
- ➔ Volet 4 : pour le pharmacien.

Le droit de substitution acquis en France par les pharmaciens pour les médicaments inscrits au répertoire des génériques n'a pas été étendu aux biosimilaires.

Chaque pays membre demeure souverain sur cette question, comme l'a précisé l'Agence européenne du médicament (191) : « Since biosimilar and biological reference medicines are similar but not identical, the decision to treat a patient with a reference or a biosimilar medicine should be taken following the opinion of a qualified healthcare professional. »

Au total, la situation au regard du libellé de la prescription et du droit de substitution varie d'un pays à l'autre. Le tableau suivant, réalisé à partir d'une étude de Don Macarthur montre la variété des situations d'un pays à l'autre.

Pays	Conditions spécifiques de prescription et de délivrance
Allemagne	Les biosimilaires ne sont pas considérés comme des médicaments génériques. La substitution est possible entre biosimilaires contenant la même substance active et fabriqués selon le même procédé selon les modalités prévues par un accord cadre signé entre les caisses d'assurance maladie et les pharmaciens. Mise en place d'un système de quotas minimal de prescription de biosimilaire au niveau régional (ex : 20% à 40% pour les EPO) (180).
Autriche	Obligation de prescription en nom de marque.
Bulgarie	Les biosimilaires sont qualifiés d'interchangeables avec les médicaments biologiques d'origine.
Danemark	Prescription initiale possible avec biosimilaires. Substitution possible d'un médicament biologique d'origine en faveur d'un biosimilaire, avec précautions.
Espagne	La substitution par biosimilaires est interdite par la loi (existence d'une liste de produits non substituables).
Finlande	Aucun produit injectable ne peut être substitué.
France	Substitution avec biosimilaire non autorisée (art L5121-1 du Code de la Santé Publique). Certaines sociétés savantes (192) ont toutefois proposé la création d'un répertoire des équivalents thérapeutiques pour les époïétines après une période d'étude des produits en vie réelle (études post commercialisation) concluant à l'absence de risques particuliers. Ce répertoire pourrait permettre la substitution sauf mention contraire du prescripteur.
Grèce	Obligation de prescription en nom de marque.
Hongrie	Les biosimilaires ne sont pas considérés comme des génériques et ne peuvent faire automatiquement l'objet d'une substitution.
Italie	L'agence de médecine italienne (AIFA) ne recommande pas la substitution avec des biosimilaires dans les pharmacies.
Norvège	Les biosimilaires n'entrent pas dans le champ de la substitution.
Pays-Bas	L'organisation néerlandaise des pharmaciens a émis une directive contre la substitution automatique avec des biosimilaires.
République Tchèque	Obligation de prescription en nom de marque.
Royaume-Uni	Prescription par nom de marque pour les produits biologiques dit innovants ou biosimilaires perçue comme une bonne pratique malgré le développement important de la prescription en dénomination commune internationale. Substitution non autorisée par la loi.
Slovaquie	Un certain nombre de médicaments biosimilaires (époïétines, facteur de croissance, facteur VII, hormone de croissance, insulines) sont inscrits sur la liste de produits non substituables.
Slovénie	La substitution par biosimilaires est interdite par la loi.
Suède	Avis de l'agence suédoise du médicament contre la substitution automatique par biosimilaires.

Source : Biosimilars : Current situation and futur prospects, Worldwide, Donald Macarthur, Mars 2012

Ce tableau comparatif montre bien la réticence de la presque majorité des pays européens concernant la substitution de médicaments issus des biotechnologies. Seuls la Bulgarie et le Danemark ont autorisé la substitution des biomédicaments.

3.2. Le Marché des biosimilaires

Au niveau mondial, le marché des biomédicaments est relativement concentré puisque 70% du marché est réalisé par seulement dix fabricants.

Les dix premiers laboratoires mondiaux fabriquant des médicaments issus des biotechnologies

Laboratoires biopharmaceutiques	Ventes (milliards de dollars)	Parts de marché
Roche/Genentech	20,3	15,5%
Amgen	15,5	11,1%
Sanofi-Aventis	11,2	8,6%
Novo Nordisk	7,9	6,1%
MSD/Schering/Plough	6,7	5,1%
Abbott	6,6	5%
Johnson & Johnson	6,3	4,8%
Pfizer/Wyeth	5,8	4,5%
Eli Lilly	5,7	4,4%
Novartis	4,5	3,4%

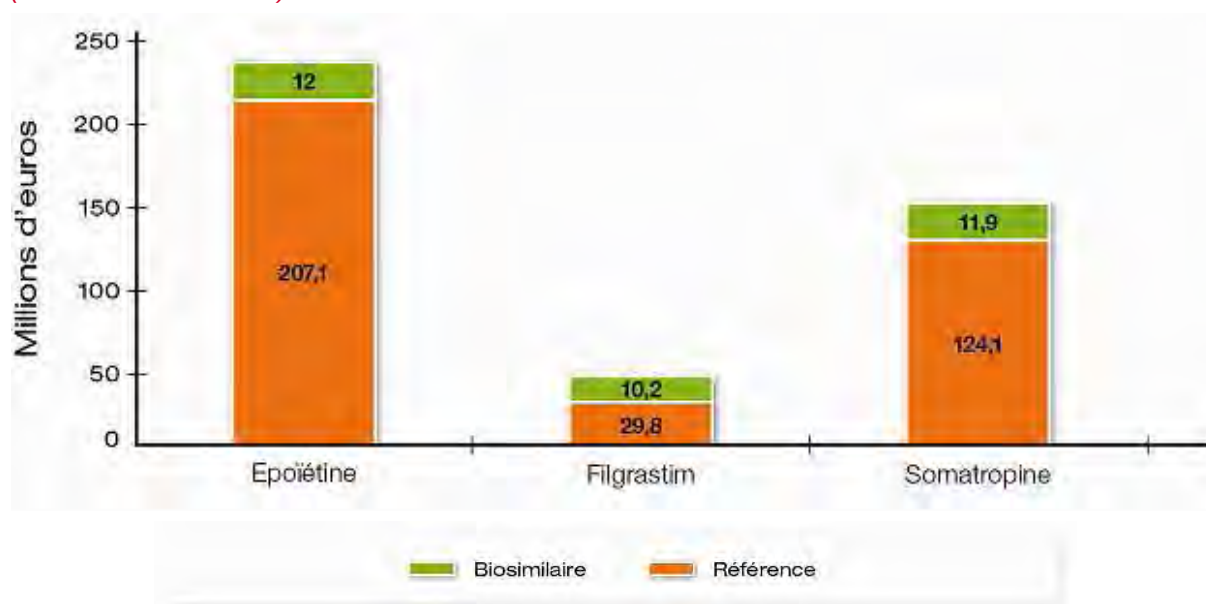
Source : *Les biomédicaments*, Marina Cavazzana-Calvo, Dominique Debiais, *Que Sais-je*, novembre 2011, à partir des données IMS Health Midas, décembre 2009, *Biologic market Only*

Le marché mondial des biosimilaires ne représenterait que 0,2% du marché des biotechnologies dans le monde. Il connaît néanmoins une progression très importante. Entre 2008 et 2010, il a plus que doublé chaque année (193).

En France, les biosimilaires ont une part de marché relativement faible, ce qui s'explique probablement par plusieurs éléments :

- Les prescripteurs disposent d'un recul assez faible puisqu'ils ont été commercialisés relativement récemment.
- Les biosimilaires ne sont pas substituables. On l'a vu, dans le cas des génériques, c'est bien le droit de substitution qui avait permis de développer leur pénétration sur le marché.

Ventes des molécules pour lesquelles une offre biosimilaire existe en France
(Millions d'euros en 2010)



Source : Afssaps

3.3. Les enjeux des biosimilaires

Une étude de la Cnamts (2) a analysé la croissance des dépenses de médicaments remboursables en officine. Elle en a conclu que les dépenses de médicaments progressent moins vite depuis 2007⁸⁹ mais analyse que :

- ↳ ce ralentissement des dépenses pourrait être plus important sans le phénomène d'érosion du répertoire des génériques.
- ↳ les dépenses de médicaments remboursables sont fortement tirées vers le haut par les médicaments prescrits par des médecins spécialistes ou hospitaliers dans des pathologies lourdes (ex : VIH-sida, le cancer, la polyarthrite rhumatoïde), pour lesquels les médicaments génériques sont encore peu développés.

Les médicaments issus des biotechnologies sont des médicaments de spécialités, coûteux et à forte valeur ajoutée, utilisés dans des pathologies lourdes. Ils constituent un axe majeur d'innovation thérapeutique mais nécessitent des besoins de financement accrus.

Le développement des biosimilaires constitue un enjeu majeur à la fois d'un point de vue économique et d'un point de vue sanitaire. Ils constituent, pour les patients, une solution thérapeutique similaire d'un point de vue de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité, aux médicaments de référence pour un coût moins élevé. Non seulement leur utilisation permet d'améliorer l'accès aux soins, mais elle permet également une utilisation des ressources publiques davantage tournée vers les innovations thérapeutiques, grâce aux économies qu'elle engendre.

Même si le différentiel de prix est moins important entre un médicament biologique et son biosimilaire qu'entre un princeps et son générique, les prix de référence des médicaments issus des biotechnologies étant beaucoup plus élevés que ceux des médicaments chimiques, un point de baisse de prix aura un impact financier bien plus élevé dans un traitement issu des biotechnologies.

⁸⁹ +4,9% en 2007, +3,0% en 2008, +2,1% en 2009

L'EGA (European Generic medicines Association) estime ainsi qu'une baisse de prix de 20% sur 6 médicaments biologiques pourrait permettre aux payeurs européens d'économiser 1,6 milliards d'euros (193). On peut par ailleurs considérer que la commercialisation de biosimilaires introduit une pression à la baisse sur les prix des médicaments de référence.

Dans le contexte d'une population vieillissante, d'une augmentation des maladies chroniques et d'un budget de plus en plus contraint, l'enjeu des biosimilaires est de permettre un accès durable aux soins, un accès du plus grand nombre à des traitements de pointe. Il en va d'un principe de responsabilité collective d'œuvrer en faveur du développement de ces médicaments qui représentent aujourd'hui un tiers des médicaments du pipeline R&D.

**DEUXIEME PARTIE :
10 PROPOSITIONS POUR RESTAURER LA CONFIANCE**

4. Actions de la Mutualité Française

La Mutualité Française a toujours soutenu la politique de développement des génériques qu'elle considère comme un outil majeur d'amélioration de l'accès aux soins. En proposant aux patients une solution thérapeutique équivalente en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité à un moindre coût pour la collectivité, les médicaments génériques sont une source majeure de financement des coûteuses innovations thérapeutiques sans perte de chance pour les malades.

C'est pourquoi elle s'est engagée en faveur du développement des médicaments génériques il y a plus de trente ans et 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.

4.1. 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 Etats-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 axes⁹⁰ de travail prioritaire de la politique du médicament.

Enfin, la Mutualité décline sa politique du médicament, et en particulier son engagement en faveur des médicaments génériques au sein de ses 61 pharmacies mutualistes (voir carte d'implantation des pharmacies mutualistes en annexe 8) .

Mais la Mutualité est aujourd'hui inquiète de constater un repli historique du marché des génériques en ville et une poursuite du phénomène d'érosion des prescriptions des médicaments appartenant au répertoire des génériques vers des médicaments encore protégés par un brevet. 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.

⁹⁰ Les deux autres étant le développement du bon usage du médicament et la définition de nouvelles modalités de prise en charge des médicaments.

4.2. Les actions de la Mutualité Française en faveur des médicaments génériques

La Mutualité Française poursuit donc les 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 en jour en mai 2003 puis février 2010 : « Mieux connaître les médicaments génériques », diffusé à 210 400 exemplaires.
- Le dépliant « Bon usage des médicaments : suivez les conseils de la Mutualité Française »⁹¹ (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.

En octobre 2005, une campagne nationale de promotion de la prescription en DCI a été conduite, en partenariat avec l'UFC Que Choisir et la revue Prescrire. 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. A ce jour, quatre fiches ont été publiées⁹² :

- 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 50 500 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 trimestre (voir Annexe 7)⁹³. Les principales informations à retenir sont les suivantes :

- Une pratique qui progresse encore trop lentement et de façon cyclique. Lors de la dernière période étudiée (printemps 2012), la prescription en DCI a atteint 12,2% contre 11,9% à l'hiver 2012.
- Les médecins généralistes pratiquent davantage la prescription en DCI que les spécialistes (13,3% contre 6,8%).
- L'engagement des médecins vis-à-vis de la prescription en DCI varie considérablement d'une région à l'autre.

En juin 2007, la Mutualité Française a lancé une expérimentation suite au rapport Babusiaux de 2003 relatif à l'accès aux codes CIP des médicaments par les complémentaires. En effet, les mutuelles ne veulent plus être des payeurs aveugles. Elles veulent participer à la régulation du système de santé en tant que gestionnaires du risque santé afin d'optimiser les cotisations pour limiter les restes à charge et centrer la solidarité sur des prises en charge novatrices. Cette expérimentation, qui permet

⁹¹ Ce dépliant est présenté en Annexe 5

⁹² Ces fiches sont présentées en Annexe 6

⁹³ Ces tableaux de bord sont accessibles sur Internet : http://www.mutualite.fr/partenaires_de_sante

d'accéder aux données de remboursement, 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. Elle a permis, non seulement, d'apporter de solides garanties de confidentialité grâce au processus d'anonymisation, mais aussi de démontrer la capacité des mutuelles à innover en optimisant la prise en charge pharmaceutique sur des problématiques telles que les génériques. L'un des trois axes testés concernait les molécules de contournement des génériques et consistait à rembourser le médicament relevant d'une stratégie de contournement au prix du générique contourné.

La Mutualité mène également des actions ponctuelles pour réagir à certaines rumeurs diffamatoires circulant sur Internet à l'encontre des génériques. Elle a notamment publié sur son site www.mutualite.fr (194) une mise au point qui reprend et commente point par point chacune des informations diffusées par le hoax « Spasfon versus génériques » (voir Première partie – 2.2.5).

La Mutualité a organisé en octobre 2010 un colloque consacré à la lutte contre le trafic de faux médicaments, en partenariat avec la Fondation Pierre Fabre et la Fondation Chirac. A cette occasion Jean-Pierre Davant alors président de la FNMF a rappelé l'importance de ne pas faire d'amalgame entre faux médicaments et médicaments génériques. Marc Gentilini, délégué général de la Fondation Chirac a indiqué que le développement des médicaments génériques constituait une arme de lutte contre la contrefaçon en réduisant le coût des médicaments (195).

La Mutualité Française mène également une politique très active en faveur des médicaments génériques, sur la scène européenne. Ainsi, en 2009, 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 visait à identifier s'il existe des pratiques anti-concurrentielles qui freinent l'innovation thérapeutique et retardent l'accès des médicaments génériques au marché.

Dans le cadre du paquet pharmaceutique, la Commission européenne a lancé du 11 mars 2008 au 9 mai 2008 une consultation publique sur les idées clés pour une meilleure protection des patients contre le risque des médicaments de contrefaçon. Faisant suite à cette consultation, la Commission européenne a publié le 10 décembre 2008 une proposition de directive européenne destinée à protéger les patients européens contre les médicaments falsifiés (196). Tout au long de ce processus et en partenariat avec le Collectif Europe & Médicament (Medicines in Europe Forum) et l'AIM, la Mutualité Française a œuvré pour que la notion de médicaments contrefaits soit bien distincte de celle de médicaments génériques. La Directive adoptée le 8 juin 2011 (197) n'assimile pas les médicaments génériques à des produits falsifiés.

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.

Enfin, la Mutualité Française soutient les dispositions de la nouvelle Convention pharmaceutique et en particulier le plan de relance des génériques qu'elle intègre. C'est pourquoi elle a participé aux négociations à travers sa représentation à l'UNOCAM qui a par la suite adhéré à la Convention.

4.3. Positionnement de la Mutualité à travers sa représentation à l'UNOCAM

L'Union nationale des organismes complémentaires à l'assurance maladie (Unocam) est une association représentative des organismes d'assurance complémentaires (mutuelles, institutions de prévoyance, assurances et régime local d'Alsace-Moselle) créées par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie.

Fondée en mai 2005, elle a vu ses missions élargies par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2009 et par la loi du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Depuis sa création, l'UNOCAM siège au CEPS avec une voix délibérative.

A travers sa représentation à l'UNOCAM, la Mutualité Française soutient la doctrine du CEPS concernant la politique de prix des génériques. Elle défend néanmoins une politique de prix des génériques dynamique et plus exigeante :

- La Mutualité rappelle que les prix publics des génériques en France sont encore supérieurs aux prix publics moyens constatés chez nos partenaires européens. Elle recommande donc un rapprochement de la moyenne des prix publics européens.
- Elle n'est pas favorable à la suspension de la baisse de prix du princeps au moment de l'entrée du premier générique sur le marché lorsqu'il existe un contentieux sur la date d'expiration du brevet (voir Première partie – 1.1.9 b).
- Enfin elle est favorable à ce qu'un médicament « me-too » soit valorisé au même prix que le médicament générique qu'il se destine à contourner.

4.4. Positionnement de la Mutualité Française sur les biosimilaires

La Mutualité Française est favorable au développement des biosimilaires. Elle appelle à la vigilance sur la nécessité de sécuriser leur développement en évitant que les obstacles au développement des génériques ne soient transposés aux biosimilaires (stratégies de contournement et de dénigrement notamment).

- Le choix de la terminologie utilisée pour qualifier les biosimilaires (biosimilaires, biogénériques...) et la pédagogie associée à cette terminologie est un premier élément important pour ne pas faire naître la suspicion dans la seule évocation du terme. Le terme « biosimilaire » est utilisé en Europe et en Australie. Dans les autres régions du monde, d'autres terminologies sont utilisées : « follow-on biologics » aux Etats-Unis et au Japon, « subsequent entry biologics » au Canada ou encore « biocomparables » au Mexique (193).
- Un des arguments des détracteurs des génériques et, en corolaire, des biosimilaires, est de remettre en question la qualité, l'efficacité et la sécurité de ces médicaments, dans l'absolu d'une part et par rapport à leurs médicaments de référence d'autre part. Deux remarques peuvent être formulées à cet égard :
 - ↳ Dans le cas spécifique des biosimilaires, il est important de rappeler qu'ils doivent faire la preuve de leur qualité, efficacité et sécurité, dans le cadre de leur demande d'AMM (procédure européenne centralisée). Leur évaluation est donc intrinsèque et va au-delà de la démonstration d'une bioéquivalence. C'est notamment parce qu'ils respectent ces exigences réglementaires européennes que les biosimilaires arrivent sur le marché plus tardivement que les génériques, après l'expiration du brevet du médicament de référence.
 - ↳ Par ailleurs, si une variabilité peut être observée entre un biosimilaire et son médicament de référence, il est important de rappeler que des variabilités peuvent également être observées pour un même médicament biologique. Les médicaments biologiques (biosimilaires ou de référence) subissent eux-mêmes de nombreuses modifications au cours de leur vie. A titre d'exemple, sur 16 ans l'EMA a approuvé environ 740 AMM de médicaments biologiques et 20 000 variations, ce qui fait une moyenne d'environ 3 variations par produit et par an. La

similarité pose donc question pour tous les médicaments biologiques, y compris les médicaments de référence.

- ↳ De même, la question de l'immunogénécité des médicaments biologiques ne se pose pas d'avantage pour les biosimilaires que pour leur médicament de référence. Est-il besoin de rappeler qu'une modification secondaire (modification d'un composant du bouchon du flacon) de l'Eprex®⁹⁴, médicament de référence des érythropoïétines recombinantes commercialisé depuis 1988, s'est traduite par de graves cas d'érythroblastopénie (PRCA) entre 1998 et 2003. La modification d'AMM avait pourtant fait l'objet de tous les tests requis. Suite à l'analyse de ces effets indésirables graves, la composition du bouchon a été modifiée et l'administration par voie sous-cutanée contre-indiquée, au profit d'une injection par voie intraveineuse.

Enfin, la Mutualité Française demande à ce que la question de la substitution ne soit pas un sujet tabou et fasse l'objet d'une réflexion éclairée de la part de l'ensemble des acteurs de la chaîne du médicament. En effet, les arguments avancés par les opposants à la substitution sur les problèmes d'interchangeabilité entre biomédicaments s'appliquent tout autant en termes d'interchangeabilité entre plusieurs lots d'un même biomédicament. Dès lors que la question de la traçabilité de la dispensation sera résolue, l'opportunité de l'élargissement du droit de substitution des pharmaciens aux biosimilaires se posera naturellement avec acuité.

⁹⁴ Commercialisée en France par les Laboratoires Janssen-Cilag, et indiquée dans le traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique, l'anémie des patients présentant des tumeurs solides traités par chimiothérapie, les dons de sang autologues, et la chirurgie orthopédique majeure programmée

5. Les 10 propositions de la Mutualité Française pour restaurer la confiance

Les mutuelles protègent 38 millions de personnes et ont, en 2011, remboursé 93,50€ (1) par personne protégée au titre des médicaments. Les dépenses de médicaments constituent ainsi leur premier poste de remboursement, avec un total de 3,1 milliards d'euros remboursés en 2011.

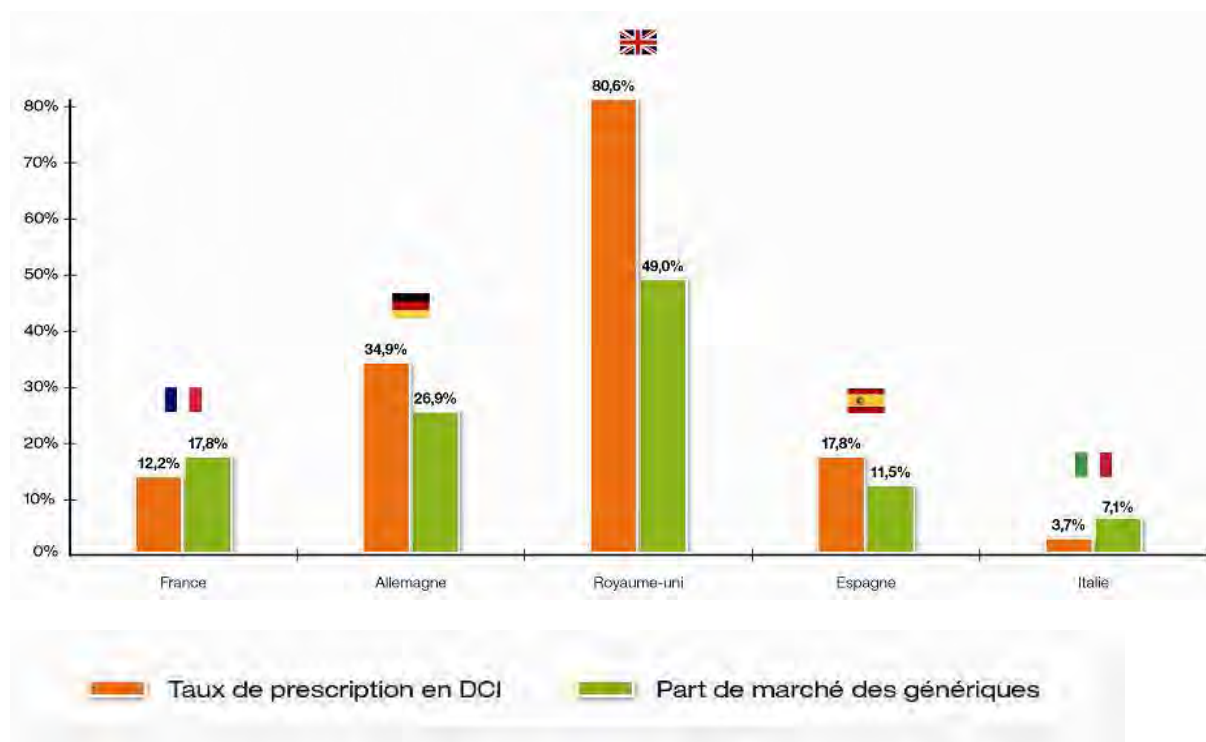
La Mutualité Française a donc été amenée à développer une politique du médicament active centrée sur la qualité et l'utilité qui vise à promouvoir le bon usage du médicament au meilleur coût. Dans cette perspective, elle s'est toujours positionnée en faveur du développement des médicaments génériques 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.

C'est dans cette perspective qu'elle formule ici 10 propositions concrètes pour restaurer la confiance dans les médicaments génériques et développer leur utilisation.

1. MOBILISER LES MEDECINS COMME ACTEURS MAJEURS DE LA POLITIQUE DES GENERIQUES

- Renforcer l'enseignement des étudiants en pharmacologie, notamment par une intégration de la notion de bioéquivalence et sensibiliser les étudiants en médecine à l'économie de la santé et plus particulièrement à l'économie du médicament.
- Sensibiliser les médecins à la prescription en DCI dès leur cursus universitaire. L'apprentissage des médicaments par leur DCI aux étudiants en médecine permet de réduire considérablement le volume des informations à retenir. En effet, la connaissance d'environ 70 segments-clés permet de couvrir la quasi-totalité des classes pharmacologiques (198). Les DCI ne changent pas avec le temps alors qu'un même nom de marque d'un médicament peut recouvrir plusieurs réalités thérapeutiques au cours du temps.
Par ailleurs, les publications scientifiques internationales de références identifient les médicaments grâce à leurs DCI. L'accessibilité de ces sources d'information aux médecins est largement facilitée par leur connaissance de la Dénomination Commune Internationale des médicaments.
Enfin, le graphique suivant qui présente une comparaison européenne des taux de prescription en DCI et de la part de marché, en volume, des génériques montre que le marché des génériques semble d'autant plus développé que le taux de prescription en DCI est élevé.

Comparaison européenne des taux de prescription en DCI et part de marché des génériques en unités



Source : IMS Health 2006

La prescription en DCI présente de nombreux avantages tant du point de vue de la qualité de la prise en charge des patients que d'un point de vue économique. Son appropriation par les médecins est une étape clé de son développement. Elle ne posera plus question dès lors que l'enseignement initial des médecins privilégiera la DCI aux noms de marque, comme c'est le cas dans de nombreux autres pays européens (notamment le Royaume-Uni).

- La Mutualité Française propose par ailleurs d'intégrer dans le dispositif de paiement à la performance prévu dans la dernière Convention médicale un module d'incitation à la prescription en dénomination commune internationale, qui est obligatoire au sein du répertoire des génériques depuis 2009 et qui sera obligatoire pour l'ensemble des prescriptions à l'horizon 2015 (199). Il a en effet été démontré (200) que « le mode de rémunération des professionnels de santé influence indirectement le comportement de prescription ». La loi, à elle seule, n'est pas suffisamment incitative.
- Enfin, la Mutualité préconise de permettre aux médecins de se soustraire à l'influence de l'industrie pharmaceutique notamment en réduisant la pression de la visite médicale, par la publication du décret en Conseil d'Etat prévu par l'article 30 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire. Celui-ci doit en effet fixer les règles et délais de procédure ainsi que les modes de calcul de la pénalité financière prononcée par le CEPS à l'encontre d'une entreprise pharmaceutique en cas de non respect des objectifs quantifiés de visite médicale fixés conformément à l'article L162-17-8 du Code de la Sécurité sociale.

2. DONNER UNE MEILLEURE VISIBILITE SUR LES DATES D'EXPIRATION DES BREVETS AINSI QUE LEUR NATURE AFIN DE LIMITER LE NOMBRE DE RECOURS

La Mutualité propose qu'une base de données publique sur les dates d'expiration des brevets 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.

Elle préconise également la mise en place d'un répertoire européen des brevets aussi bien pour les médicaments chimiques que pour les médicaments biologiques. La Commission européenne, dans son enquête sectorielle dans le domaine pharmaceutique de 2009 avait relevé la mise en place de « grappes de brevets » comme une stratégie des laboratoires princeps pour retarder l'arrivée de génériques sur le marché. L'analyse de Don Macarthur indique qu'à travers les 27 pays membres de l'Union européenne, un médicament biologique de référence peut être protégé par plus de 1300 brevets. Cette situation pourrait être évitée s'il existait un répertoire européen des brevets que la Mutualité appelle de ses vœux.

3. ELARGIR LE CHAMP DU REPERTOIRE DES GENERIQUES

- aux médicaments sans spécialité de référence (paracétamol et acide acétylsalicylique) : cette possibilité réglementaire ouverte par la Loi DDAC du 26 février 2007⁹⁵ n'a toujours pas été appliquée, cinq ans après son adoption. A titre d'information, près de 375 millions de boîtes de paracétamol ont été prescrites en 2011 pour un chiffre d'affaires généré de près de 657 millions d'euros, dont près de 480 millions d'euros remboursés par le régime obligatoire. Par ailleurs, le paracétamol constitue la première molécule remboursée par les mutuelles (1) (97 millions d'euros remboursés en 2011).
- aux formes pharmaceutiques destinées à une administration par voie respiratoire. La Commission des comptes de la Sécurité sociale (CCSS) a présenté dans son rapport portant sur les résultats 2011 et les nouvelles prévisions 2012 les dix molécules les plus remboursées par le régime obligatoire en 2011. Deux médicaments antiasthmatiques par voie respiratoire y figurent : Seretide® (fluticasone + salmeterol) et Symbicort® (budésonide + formotérol). Le brevet de ces deux médicaments arrive à échéance respectivement en septembre 2013 et décembre 2012. Ces deux médicaments ont généré un chiffre d'affaires de 623 millions d'euros en 2011, dont 475 millions d'euros remboursés par le régime obligatoire et 145 millions d'euros pris en charge par les complémentaires⁹⁶. Le potentiel d'économie d'une commercialisation de médicaments génériques est donc très important (baisse de prix de 20% des princeps et PFHT à -60% des génériques). Toutefois, le Code de la Santé publique ne prévoit pas aujourd'hui la possibilité d'inscrire sur le répertoire des médicaments génériques les formes pharmaceutiques administrées par voie respiratoire. C'était l'objet de l'amendement déposé par M. Yves Bur au PLFSS pour 2012. La Mutualité Française souhaite que le champ du répertoire soit élargi rapidement à ces spécialités.

4. CREER UN REPERTOIRE DES EQUIVALENTS THERAPEUTIQUES

La Mutualité Française est favorable à la création d'un répertoire des équivalents thérapeutiques, par l'ANSM 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.

Une étude de la CNAMTS (201) 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).

⁹⁵ Qui a modifié l'article L5121-1 du Code de la Santé publique

⁹⁶ Observatoire du médicament de la FNMF, à partir des données IMS Health 2011

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. » 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'ANSM, l'Assurance maladie et la HAS. Ce répertoire se substituerait au guide des équivalents thérapeutiques de la CNAMTS.

5. CREER, AU SEIN DE L'ANSM, UN OBSERVATOIRE DU MARCHE DES MEDICAMENTS GENERIQUES POUR MIEUX IDENTIFIER LES TRANSFERTS DE PRESCRIPTIONS ET DECELER LES STRATEGIES DE CONTOURNEMENT

- Attribuer un code d'identification à chaque groupe générique pour permettre une analyse plus fine et plus fiable du marché.
- 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 / lévécétirizine...).
- Intégrer à l'observatoire une section européenne (marché et prix) visant à placer le marché français dans un contexte plus large et offrir ainsi aux décideurs une source d'information fiable et comparative.

6. DEVELOPPER UNE POLITIQUE DE PRIX PLUS TRANSPARENTE ET DYNAMIQUE COMPATIBLE AVEC LE DEVELOPPEMENT DE L'OFFRE GENERIQUE ET BASEE SUR :

- une décote de prix entre le prix fabricant hors taxe du princeps et celui du générique de 70%.
- le maintien d'un écart de prix entre princeps et génériques tout au long du cycle de vie du groupe générique d'au moins 10%.
- l'application d'une démarche plus globale de gestion du panier de soins avec une approche par stratégie thérapeutique. La Mutualité préconise en effet de privilégier une démarche de cohérence par stratégie thérapeutique plutôt qu'une application systématique d'un tarif forfaitaire de responsabilité.

7. S'OPPOSER FERMEMENT A TOUTE DECONNEXION DU PRIX REEL ET DU PRIX FACIAL DES MEDICAMENTS, QUELQUE SOIT LEUR STATUT BREVETAIRE

La Mutualité est défavorable à la mise en place des dispositifs d'appels d'offre, qu'ils soient organisés par les payeurs ou par les professionnels de santé (déplafonnement des remises pharmaciens). En effet, l'expérience internationale montre que la concurrence par les remises déconnecte le prix de la valeur du médicament et implique que les payeurs « surpaient » les médicaments (85).

8. METTRE EN PLACE UNE CAMPAGNE MULTIPARTENARIALE ET PLURIANNUELLE POUR RESTAURER LA CONFIANCE DU GRAND PUBLIC DANS LES GÉNÉRIQUES

La Mutualité appelle l'ANSM et la Cnamts à mettre en place une campagne multipartenariale et pluriannuelle à laquelle la Mutualité souhaite s'associer pour restaurer la confiance du grand public dans les génériques. Dans un contexte budgétaire contraint où l'accès aux soins devient de plus en plus difficile pour un nombre croissant de patients, il est plus que jamais nécessaire de restaurer la confiance des patients envers les génériques en tenant un discours objectif, de vérité porté de manière unifiée pour informer et rassurer les usagers de notre système de soins sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments génériques.

9. CREER UN REPERTOIRE DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES NOTAMMENT POUR FACILITER L'INITIATION DES TRAITEMENTS AVEC UN BIOSIMILAIRE

La Mutualité Française recommande la création d'un répertoire des médicaments biosimilaires qui constituerait une cartographie précise et actualisée des biomédicaments ayant fait la preuve de leur similarité avec le biomédicament de référence. Ce répertoire permettrait en outre de faciliter l'initiation des traitements avec un biosimilaire.

10. METTRE EN PLACE UNE POLITIQUE DE PRIX DES BIOSIMILAIRES COMPATIBLE AVEC LE DEVELOPPEMENT DE L'OFFRE

Enfin, la Mutualité appelle à la mise en place d'une politique de prix des biosimilaires compatible avec le développement de l'offre qui passerait notamment par l'application d'une décote entre le prix fabriquant du biomédicament et celui de ses biosimilaires atteignant progressivement 40%.

Conclusion

Les médicaments génériques sont des médicaments à part entière au moins aussi bien contrôlés et surveillés que les médicaments de marque. Leur utilisation constitue un outil majeur d'amélioration de l'accès aux soins. Par les économies qu'ils permettent de réaliser, les génériques participent activement au financement de l'innovation thérapeutique et donc à la recherche.

Trop de critiques infondées sont aujourd'hui portées à leur encontre. Leur équivalence thérapeutique est régulièrement remise en question, mais uniquement en ambulatoire car ils sont largement utilisés à l'hôpital sans que cela ne pose de problèmes. La qualité de leur fabrication est également critiquée au motif que les principes actifs sont de plus en plus souvent fabriqués en dehors de l'Europe. Mais on ne s'interroge pas sur la provenance des principes actifs des médicaments de référence. Les détracteurs des génériques oublient également que dans certains cas les génériques et les princeps sortent des mêmes chaînes de production. Enfin, ces présumés problèmes d'équivalence, de qualité ou d'efficacité sont propres à la France puisque les génériques sont largement plus utilisés dans de nombreux pays étrangers dont la qualité du système de santé n'est pas remise en cause (Etats-Unis, Allemagne, Royaume-Uni).

La question de la sécurité des médicaments est une vraie question qu'il ne faut pas limiter aux seuls médicaments génériques. La vigilance ne relève pas du droit de la propriété industrielle mais du droit de chaque patient d'accéder à des soins de qualité.

C'est pourquoi la Mutualité Française mène une politique du médicament centrée sur la qualité et l'utilité et qu'elle s'est engagée il y a plus de 30 ans en faveur des médicaments génériques. Elle appelle aujourd'hui les acteurs de la chaîne du médicament à s'affranchir des fausses rumeurs et des stratégies diffamatoires à l'égard des génériques.

Le développement des génériques ne peut se faire qu'avec l'engagement actif de chacun : laboratoires pharmaceutiques, médecins, pharmaciens, payeurs et patients. Les génériques sont des médicaments comme les autres, qui ont la même valeur thérapeutique et qui appellent aux mêmes règles de vigilance que n'importe quel autre médicament protégé ou non par un brevet. Il faut cesser les polémiques infondées, et cette diabolisation du générique, purement française, injustifiée et préjudiciable pour l'avenir de notre système de santé.

Enfin, les biosimilaires sont des médicaments de haute technologie qui permettent de rendre accessible à un plus grand nombre de patients des traitements de pointe. Il faut les protéger des actions de dénigrement qui ont frappé durement les médicaments génériques depuis plus de 20 ans et leur construire un environnement réglementaire et économique propice à leur développement.

C'est dans un esprit de responsabilité à l'égard des générations futures que l'on se doit aujourd'hui de mettre tout en œuvre pour pérenniser notre système de santé dans les meilleures conditions de sécurité. L'utilisation des médicaments génériques et des biosimilaires constitue aujourd'hui un moyen incontournable pour y parvenir.

Bibliographie

- (1) - Mémento médicament 2012. Paris : Mutualité Française ; juin 2012
- (2) - Médicaments remboursables délivrés en officine : principales évolutions en 2009. Point de repère de la Cnamts. 2010 ; (34) [http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_34.pdf]
- (3) - Article L611-10. Code de la propriété intellectuelle
- (4) - Article L611-11. Code de la propriété intellectuelle
- (5) - Article L611-14. Code de la propriété intellectuelle
- (6) - Article L611-15. Code de la propriété intellectuelle
- (7) - Article L611-2. Code de la propriété intellectuelle
- (8) - Article L613-16. Code de la propriété intellectuelle
- (9) - Article L613-5 b). Code de la propriété intellectuelle
- (10) - Article L613-5 c). Code de la propriété intellectuelle
- (11) - Article L613-5 d). Code de la propriété intellectuelle
- (12) - Article L613-5 d)bis. Code de la propriété intellectuelle
- (13) - Conseil stratégique des industries de santé. Dossier de presse du 26 octobre 2009. Paris : Palais de l'Elysée ; 2009. [<http://www.industrie.gouv.fr/sante/09-10-26-Dp-conseil-strat-Indust-santem.pdf>]
- (14) - Les industriels prudents sur la mesure du Csis les incitant à passer des accords avec des façonniers français. Dépêche APM du 1er mars 2010
- (15) - Le CEPS donne quelques détails sur les accords destinés à fabriquer des génériques en France. Dépêche APM du 1er août 2011
- (16) - MSD-Chibret signe à son tour un accord avec un façonnier dans le cadre des mesures Csis. Dépêche APM du 24 juin 2010
- (17) - Sanofi confirme la signature d'un accord avec Pfizer sur un générique de Tahor®. Dépêche APM du 2 septembre 2011
- (18) - Office Européen des brevets. Convention sur le brevet européen. 1973. [<http://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/epc/1973/f/contents.html>]
- (19) - 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. J Off ; 27 juin 1990
- (20) - Jurisprudence de la Cour de cassation n°05-20647(Pfizer/G.GAM) pour le Trifulcan®, 3 avril 2007
- (21) - Règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil, du 18 juin 1992, concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments. JOCE ; 2 juillet 1992. [<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=C.ELEX:31992R1768:FR:HTML>]
- (22) - Loi n°2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. J Off ; 27 février 2007
- (23) - Article L511-8 1). Code de la propriété intellectuelle
- (24) - Article L513-1. Code de la propriété intellectuelle
- (25) - Article L711-1. Code de la propriété intellectuelle
- (26) - Article L716-1. Code de la propriété intellectuelle
- (27) - Jurisprudence de la Cour d'appel de Versailles RG n°04/01720, chambre commerciale, arrêt du 27 septembre 2005
- (28) - Article L716-10. Code de la propriété intellectuelle
- (29) - Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. J Off ; 17 août 2004
- (30) - Loi n° 2008-1330 du 17 décembre 2008 de financement de la Sécurité sociale pour 2009. J Off ; 18 décembre 2008
- (31) - Agence nationale de sécurité des médicaments et produits de santé. Répertoire des médicaments génériques. [<http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Listes-et-repertoires-Repertoire-des-medicaments-generiques>]

- (32) - European Medicines agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. CHMP ; 20 January 2010. [http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf]
- (33) - Midha K, McKay G. Bioequivalence; its history, practice, and future. AAPS J. 2009 Dec;11(4):664-70. Epub 2009 Oct 6
- (34) - Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, *et al.* Comparing Generic and Innovator Drugs : A Review of 12 Years of Bioequivalence Data from the United States Food and Drug Administration. Ann Pharmacother. 2009 Oct ; 43(10):1583-97. Epub 2009 Sep 23
- (35) - 1er alinéa de l'article L5121-10. Code de la Santé publique
- (36) - 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. J Off; 31 août 2001
- (37) - Rapport annuel 2006, ANSM
- (38) - Directive 2003/94/CE du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain. JOUE; 14 octobre 2003. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_fr.pdf]
- (39) - Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel. 2011 ; 2011/8 bis
- (40) - Pfizer se lance dans le générique en France. Dépêche APM du 3 mars 2009
- (41) - Dans la vie de l'industrie. Dépêche APM du 11 mars 2010
- (42) - Dans la vie de l'industrie. Dépêche APM du 11 avril 2011
- (43) - Actualités Génériques. 20 mai 2012 (3)
- (44) - Agence Française de sécurité sanitaire de produits de santé. Synthèse des inspections des laboratoires génériques en 2009. Saint Denis : AFSSAPS ; 2010. [<http://ansm.sante.fr/content/download/28444/377009/version/1/file/SyntheseEtabgeneriques2009.pdf>]
- (45) - Dominique Maraninchi répond aux « contre-vérités » sur les génériques. Dépêche APM du 5 mars 2012
- (46) - Agence Française de sécurité sanitaire de produits de santé. Direction des laboratoires et des contrôles. Contrôles en laboratoire des génériques, conclusions générales de 7 années de contrôle. Saint Denis : AFSSAPS ; 2006. [http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2e8e461582ca3b4dd632abeccb30dc62.pdf]
- (47) - Réponse à la Question écrite n°1658 de M. Pierre Morel-A-l'Huissier au Ministère de la santé et des sports. J Off ; 23 mars 2010
- (48) - Agence Française de sécurité sanitaire de produits de santé. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. Saint Denis : AFSSAPS ; 2011. [http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf]
- (49) - Législation Professionnelle, Industrie du médicament. Editions de la Santé ; 2006
- (50) - Article R163-3. Code de la Sécurité sociale
- (51) - Loi n° 2006-1640 du 21 décembre 2006 de financement de la Sécurité sociale pour 2007. J Off ; 22 décembre 2006
- (52) - Décision n° 2006-544 DC du 14 décembre 2006 (Loi de financement de la Sécurité sociale pour 2007). [<http://www.conseil-constitutionnel.fr/conseil-constitutionnel/root/bank/download/cc2006544dc.pdf>]
- (53) - Les entreprises du médicament. L'avenant à l'accord-cadre CEPS/Leem 2006-2009 a été signé le 29 janvier 2007. Information presse du 30 janvier 2007. [www.leem.org/sites/default/files/import/presse/communiqués/38_808.doc]
- (54) - Comité économique des produits de santé. Rapport d'activité 2010. CEPS ; 2011. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_annuel_2010_Final.pdf]
- (55) - Courrier du président du CEPS au président du SNIP du 23 novembre 2001. In Législation Professionnelle, Industrie du médicament. Editions de la Santé ; 2006
- (56) - Comité économique des produits de santé. Rapport d'activité 2007. CEPS ; 2008. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/CEPS_-_rapport_activite_ceps_2007.pdf]
- (57) - Comité économique des produits de santé. Rapport d'activité 2011. CEPS ; 2012. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Activite_CEPS_Final_2011-2.pdf]

(58) - Lettre d'orientation du Ministre au Président du CEPS. 3 octobre 2006

(59) - 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. J Off; 14 mars 2007. Modifié par l'arrêté du 13 mars 1997, J Off ; 5 avril 1997

(60) - Décret n°99-486 du 22 juin 1999 relatif aux spécialités génériques et au droit de substitution du pharmacien. J Off ; 12 juin 1999

(61) - Loi n° 2002-1487 du 20 décembre 2002 de financement de la Sécurité sociale pour 2003. J Off ; 24 décembre 2002; article 43

(62) - Séminaire IFIS du 28 septembre 2005 : « Plan médicament, maîtrise médicalisée et régulation 2005-2006 »

(63) - Le CEPS a remis à plusieurs mois l'instauration de nouveaux TFR. Dépêche APM du 30 juillet 2012

(64) - Arrêté du 26 décembre 2011 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. J Off ; 29 décembre 2011

(65) - Article 2-II de 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.
[<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000843609&categorieLien=cid>]

(66) - Arrêté du 4 mai 2012 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. J Off ; 10 mai 2012

(67) - Direction Supérieure de la santé. Comité économique des produits de santé. Note sur les modalités de calcul de la marge applicable aux conditionnements trimestriels. 2012
[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/NOTE_COND_TRIM_23_mai_2012_rectifiee_060612.pdf]

(68) - Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie. Avis sur le médicament, adopté par le Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie. 2006.
[http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/hcaam_avis_060629.pdf]

(69) - Loi n° 2005-882 du 2 août 2005 en faveur des petites et moyennes entreprises. J Off ; 3 août 2005

(70) - Loi n°2008-3 du 3 janvier 2008 pour le développement de la concurrence au service des consommateurs. J Off ; 4 janvier 2008

(71) - 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. J Off ; 6 mars 2008

(72) - Direction de la Sécurité sociale. Agence centrale des organismes de sécurité sociale. Les Comptes de la Sécurité sociale, résultats 2006, prévisions 2007 et 2008. Rapport Tome 1. 2007.
[<http://www.lexisnexis.fr/pdf/DO/PLFSSRCC1.pdf>]

(73) - The use of medicines in the Unites States: review of 2011. IMS Institute for Healthcare Informatics, avril 2012, page 26.
[http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/IHII_Medicines_in_U.S_Report_2011.pdf]

(74) - Frank RG. The Ongoing Regulation of generic Drugs. N Engl J Med. 2007 Nov 15;357(20):1993-6

(75) - Food and drug administration. Facts about Generic Drugs. 2012.
[<http://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/buyingusingmedicinesafely/understandinggenericdrugs/ucm167991.htm>]

(76) - Direction de la Sécurité sociale. Agence centrale des organismes de sécurité sociale. Les comptes de la Sécurité sociale, résultats 2009, prévisions 2010. 2010.
[<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/104000286/0000.pdf>]

(77) - Commissioned by European Commission, Health and Consumer Protection Directorate-General and the Austrian Ministry of Health, Family and Youth. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information project. United-Kingdom, June 2007.
[http://ppri.oebig.at/Downloads/Results/United%20Kingdom_PPRI_2007.pdf]

(78) - Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Propositions de l'Assurance maladie sur les charges et produits pour l'année 2013. CNAMTS ; 2012. [<http://www.ameli.fr/rapport-charges-et-produits-2013/appli.htm>]

(79) - Research Centre for Pharmaceutical Care and Pharmaco-economics, Simoens S,

De Coster S. Sustaining generic medicines, Markets in Europe. 2006
[http://212.85.101.126/images/publikacje/7_pl.pdf]

(80) - Rapport d'information n°427 (2007-2008) de M. Jean-Jacques JÉGOU, fait au nom de la commission des finances, déposé le 30 juin 2008

(81) - Institut économique Molinari, Petkantchin V. Les effets économiques de la politique des « prix de référence » des médicaments en Allemagne. Bruxelles : IEM ; 2006.
[<http://www.institutmolinari.org/IMG/pdf/germanreferencepricingfr.pdf>]

(82) - Le Pape A, Paris V, Sermet C. Les politiques de forfaits de remboursement des médicaments en Allemagne et aux Pays-Bas. Questions d'économie de la santé, CREDES. 2008 ; (28).
[<http://www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes28.pdf>]

(83) - Préserver la compétitivité du "site Allemagne" : les mutations de la protection sociale outre Rhin, Rapport d'information au Sénat n°439 (2005-2006) de MM. Alain VASSELLE et Bernard CAZEAU, fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales, déposé le 29 juin 2006.
[<http://www.senat.fr/rap/r05-439/r05-4390.html>]

(84) - Ognyanova D, Zentner A, Busse R. Pharmaceutical reform 2010 in Germany. Eurohealth. 2011 ; 17(1) :11-3
[<http://www2.lse.ac.uk/LSEHealthAndSocialCare/pdf/eurohealth/VOL17No1/Ognyanova.pdf>]

(85) - Dylst P, Simoens S. Generic medicine pricing policies in Europe : Current statuts and impact. Pharmaceuticals. 2010; 3:471-81

(86) - <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-di-trasparenza-26>

(87) - L'Italie aussi mise sur les génériques. Le Quotidien du pharmacien ;10 septembre 2012

(88) - Générique, même médicament. Le modèle français du générique, quelle efficience économique ? 9 mars 2011. Gemme ; 2011.
[http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2011/03/Presentation_Etude_Prix_FINALE_09_03_2011.pdf]

(89) - Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Dépenses de médicaments en 2010. Point d'information ; 29 septembre 2011

(90) - Le point sur le marché des médicaments. IMS Pharmanews. 2007 ; (37)

(91) - Haute Autorité de santé. Efficacité et efficience des hypolipémiants. Une analyse centrée sur les statines, juillet 2010, mise à jour en septembre 2010, Evaluation des technologies de santé, Analyse médico-économique. Saint Denis La Plaine : HAS ; 2010.

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese_efficacite_et_efficience_des_hypolipemiants_-_une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf]

(92) - Article L5121-1. Code de la Santé publique

(93) - Arrêté du 4 décembre 1998 portant approbation de la Convention nationale des médecins généralistes. J Off ; 5 décembre 1998

(94) - Loi n°98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999. J Off ; 27 décembre 1998

(95) - 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. J Off ; 2 octobre 2002

(96) - Article L. 5121-10. Code de la Santé publique

(97) - Loi n° 2007-248 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire. J Off ; 27 février 2007

(98) - Loi n° 2008-776 du 4 août 2008 de modernisation de l'économie. J Off ; 5 août 2008

(99) - Décret n°2011-149 du 3 février 2011 relatif à l'inscription au répertoire des groupes génériques des spécialités qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence. J Off ; 5 février 2011

(100) - Loi n°2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la Sécurité sociale pour 2012. J Off ; 22 décembre 2011

(101) - Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. J Off ; 30 décembre 2011

(102) - Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la Convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. J Off ; 6 mai 2012

(103) - Le directeur général de l'Afssaps réaffirme l'efficacité et la sécurité des génériques. Dépêche APM du 29 février 2012

(104) - Direction Générale de la Concurrence de la Commission européenne. Rapport d'enquête sur le secteur pharmaceutique. 2009

(105) - Mutualité Française. Réponse de la Mutualité française à la consultation publique de la Direction générale concurrence de la Commission européenne. 2009. [<http://www.mutualite.fr/Media/Files/Reponse-de-la-Mutualite-francaise-a-la-consultation-publique-de-la-Direction-generale-concurrence-de-la-Commission-europeenne>]

(106) - European Commission. 1st report on the Monitoring of Patent Settlements (period : mid 2008- end 2009). 2010 [http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/patent_settlements_report1.pdf]

(107) - European Commission. 2nd Report on the Monitoring of Patent Settlements (period : January-December 2010). 2011. [http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/patent_settlements_report2.pdf]

(108) - European Commission. 3rd Report on the Monitoring of Patent Settlements (period : January-December 2011). 2012. [http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/patent_settlements_report3_en.pdf]

(109) - Commission Européenne. Ententes : la Commission confirme avoir mené des inspections-surprises auprès d'entreprises pharmaceutiques, MEMO/08/734, Communiqué de presse 25 novembre 2008. [http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-08-734_fr.htm?locale=fr]

(110) - European Commission. Antitrust : Commission confirms unannounced inspections in pharmaceutical sector, MEMO/10/647, Communiqué de presse 3 décembre 2010. [http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-10-647_en.htm?locale=FR]

(111) - Commission Européenne. La Commission informe AstraZeneca des premières conclusions de l'enquête antitrust concernant le Losec, IP/03, Communiqué de presse 31 juillet 2003. [http://europa.eu/rapid/press-release_IP-03-1136_fr.htm?locale=FR]

(112) - Commission Européenne. Concurrence : la Commission inflige une amende de 60 millions d'euros à AstraZeneca

pour avoir utilisé abusivement le régime applicable aux brevets afin de retarder l'entrée sur le marché de médicaments génériques concurrents, IP/05/737, Communiqué de presse 15 juin 2005. [http://europa.eu/rapid/press-release_IP-05-737_fr.htm?locale=FR]

(113) - Le tribunal de l'Union européenne confirme une condamnation d'AstraZeneca pour pratique anticoncurrentielle liée à l'oméprazole. Dépêche APM du 1er juillet 2010

(114) - Commission Européenne. Ententes et abus de position dominante : la Commission ouvre une procédure formelle d'examen contre les laboratoires Servier et plusieurs fabricants de génériques, MEMO/09/2009, Communiqué de presse 8 juillet 2009. [http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-09-322_fr.htm?locale=FR]

(115) - Commission Européenne. Antitrust : la Commission clôt la procédure à l'encontre de Servier, IP/12/43, Communiqué de presse 27 janvier 2012. [http://europa.eu/rapid/press-release_IP-12-43_fr.htm?locale=FR]

(116) - Commission Européenne. Ententes et abus de position dominante : la Commission ouvre une enquête formelle à l'égard de l'entreprise pharmaceutique Lundbeck, IP/10/8, Communiqué de presse 7 janvier 2010. [http://europa.eu/rapid/press-release_IP-10-8_fr.htm?locale=fr]

(117) - Commission Européenne. Ententes et abus de position dominante : la Commission envoie une communication des griefs à Servier pour avoir fourni des renseignements inexacts et dénaturés, IP/10/1009, Communiqué de presse 26 juillet 2010. [http://europa.eu/rapid/press-release_IP-10-1009_fr.htm?locale=FR]

(118) - Commission Européenne. Antitrust : la Commission clôt l'enquête sur les sociétés pharmaceutiques AstraZeneca et Nycomed, IP/12/210 Communiqué de presse 1 er mars 2012. [http://europa.eu/rapid/press-release_IP-12-210_fr.htm]

(119) - European Commission. Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council relating to the transparency of measures regulating the prices of medicinal products for human use and their inclusion in the scope of public health insurance systems. 2012. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/transpadir_finalprop01032012_en.pdf]

- (120) - Règlement (CE) n° 6/2002 du Conseil du 12 décembre 2001 sur les dessins ou modèles communautaires. JOCE ; 5 janvier 2002
- (121) - Article L245-2. Code de la Sécurité sociale
- (122) - Article L245-6 .Code de la Sécurité sociale
- (123) - Les perspectives du marché des médicaments génériques en France à l'horizon 2010, une étude Eurostaf. 2006
- (124) - Générique, même médicament. Le médicament générique : redonner confiance et engager tous les acteurs, 2è conférence annuelle. Gemme ; 2012. [<http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2012/09/CP-conf%C3%A9rence-25092012-VF-210912.pdf>]
- (125) - European Generic Medicines Association. <http://www.egagenerics.com/>
- (126) - Générique : Biogaran lance un programme d'accompagnement des officines dans la substitution. Dépêche APM du 25 janvier 2012 .
- (127) - La contribution des génériqueurs. Que Choisir ? 2009 ; (470)
- (128) - Les « Monsieur + » des génériqueurs. Le Quotidien du Pharmacien ; 30 novembre 2009
- (129) - Grandfils N. Fixation et régulation des prix des médicaments en France, Revue des affaires sociales. 2007 ; (3-4) : 53-72
- (130) - Arrêté du 23 mars 2006 portant approbation de l'avenant n°12 à la Convention nationale des médecins généralistes et des médecins spécialistes. J Off ; 30 mars 2006
- (131) - Arrêté du 2 mai 2007 portant approbation de l'avenant n°23 à la Convention nationale des médecins généralistes et des médecins spécialistes. J Off ; 3 mai 2007
- (132) - Mutualité Française. Point de repère - Prescription en DCI, Printemps 2012 (mars à mai 2012)
- (133) - Deux-Sèvres : une pharmacie sanctionnée pour vente insuffisante de génériques. Dépêche AFP du 30 août 2012
- (134) - Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de l'avenant n°6 à l'accord national relatif à la fixation d'objectifs de délivrance de spécialités génériques. J Off ; 6 mai 2012
- (135) - Académie nationale de pharmacie. Avis et recommandations médicaments génériques. 2012. [http://www.acadpharm.org/dos_public/Avis_et_recommandations_medicaments_generiques_2012.05.07_VF_SG_clair.pdf]
- (136) - Inspection général des affaires sociales, Bras PL, Ricordeau P, Roussille B, Saintoyant V. L'information des médecins généralistes sur le médicament. Rapport RM 2007-136P. Paris : IGAS ; 2007. [<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/074000703/0000.pdf>]
- (137) - Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés. Point d'information mensuel. 5 juillet 2008
- (138) - Tiers payant contre génériques : un nouveau départ. Le Moniteur des Pharmacies. 2012 ; (2942 Cahier 1)
- (139) - Comparaison de l'efficacité d'un médicament générique et d'un princeps : l'exemple d'un médicament très fréquemment prescrit, la simvastatine 20 mg, Point presse Cnamts du 6 juin 2012
- (140) - MG France, Union des syndicats de pharmaciens d'officine. Médecins généralistes et pharmaciens : développer les génériques en respectant chaque professionnel, Communiqué de presse. 1er septembre 2012. [<http://www.mgfrance.org/content/blogcategory/171/2304/5/10/>]
- (141) - 4ème 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. J Off ; 27 février 2007
- (142) - Les entreprises du médicament. Deuxième avenant technique à l'accord cadre LEEM / CEPS du 29 janvier 2007
- (143) - Séance du 10 novembre 2011. Articles additionnels après l'article 34 quater. [<http://www.senat.fr/seances/s201111/s20111110/s20111110012.html>]
- (144) - Amendement n°270 rectifié présenté par M Yves Bur, Projet de loi de financement de la Sécurité sociale (n°3790)
- (145) - Amendement n°311 rectifié présenté par Mme Escoffier, Projet de loi de financement de la Sécurité sociale (n°3790)
- (146) - Compte rendu intégral de la deuxième séance du jeudi 27 octobre 2011. [<http://www.assemblee-nationale.fr/13/cr/2011-2012/20120030.asp>]

(147) - Direction Générale de la Concurrence de la Commission européenne. Pharmaceutical sector inquiry, final report. 8 juillet 2009

(148) - Pharma Express Jurisprudence n°50. Nextep. juin 2010

(149) - Autorité de la concurrence. L'Autorité de la concurrence ne prononce pas de mesures d'urgence à l'encontre de Sanofi, mais poursuit l'instruction au fond de la plainte de Teva Santé, Communiqué de presse du 18 mai 2010. [http://www.autoritedelaconcurrence.fr/user/standard.php?id_rub=367&id_article=1399]

(150) - Nouguez E. La définition des médicaments génériques entre enjeux thérapeutiques et économiques – l'exemple du marché français des inhibiteurs de la pompe à protons, Revue des Affaires sociales. Revue des affaires sociales. 2007 ; (3-4) : 99-121

(151) - Autorité de la concurrence. Décision n°10-D-37 du 17 décembre 2010 relative à des pratiques mises en œuvre sur le marché de la cétirizine en comprimés. [<http://www.autoritedelaconcurrence.fr/pdf/avis/10d37.pdf>]

(152) - Ethypharm l'emporte en référé sur AstraZeneca. Dépêche APM du 7 juillet 2011

(153) - Cour des Comptes. Rapport sur l'application des lois de financement de la Sécurité sociale, Chapitre IV. septembre 2011

(154) - Autorité de la concurrence. Décision 07-D-09 du 14 mars 2007, relative à des pratiques mises en œuvre par le laboratoire GlaxoSmithKline France. [<http://www.autoritedelaconcurrence.fr/pdf/avis/07d09.pdf>]

(155) - Arrêt de la Cour d'appel de Paris, 1^{re} chambre, section H, avril 2008, n° RG 2007/07008

(156) - Laurin B. La théorie économique à l'épreuve des faits : la Cour d'appel de Paris réforme la décision n° 07-D-09 du 14 mars 2007 rendue par le Conseil de la concurrence relative à des pratiques mises en œuvre par le laboratoire Glaxo Smith Kline. La Lettre du Cabinet, MG Avocats. mars/avril 2008

(157) - Arrêt de la Cour de Cassation n°259 FS-P+B+R, suite au pourvoi n°E 08-14.503. Audience du 17 mars 2009. [http://www.autoritedelaconcurrence.fr/doc/cas/s07d09_glaxo_mars09.pdf]

(158) - Grall JC, Gea N. Charge et standard de la preuve dans le cadre de poursuites pour prix

prédateurs : Précisions jurisprudentielles. La Lettre du Cabinet, MG Avocats. juin 2009

(159) - Autorité de la concurrence. Décision n°90-D-28 du 31 juillet 2009 relative à des pratiques de Janssen-Cilag France dans le secteur pharmaceutique. [<http://www.autoritedelaconcurrence.fr/pdf/avis/09d28.pdf>]

(160) - Pesty F. Impact de la visite médicale sur la prescription du médicament dans le champ conventionnel, Exemple de cinq classes thérapeutiques du champ conventionnel.2007. [http://www.puppem.com/Documents/Etude_in%C3%A9dite_MEDICAM_2006_FP_07-2007.pdf]

(161) - Conseil d'État, n° 329069 du 7 avril 2011. Consultable sur le site <http://www.easydroit.fr/jurisprudence/Conseil-d-etat-7-Avril-2011/J288199/>

(162) - Communiqué de presse du Ministre de la santé, 30 décembre 2004

(163) - Haute Autorité de santé. Référentiel de certification de la visite médicale. Saint Denis La Plaine : HAS ; 2009. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/referentiel_certification_visite_medicale_2008.02.pdf]

(164) - Génériques/princeps : le débat refait surface. Pharmaceutiques. mars 2009 : 62-65

(165) - Inquiétudes sur les génériques d'antibiotiques injectables : l'Afssaps se veut rassurante mais envisage une étude. Dépêche APM du 9 septembre 2011

(166) - Génériques d'antibiotiques injectables : l'Afssaps va financer une étude sur les génériques de la vancomycine. Dépêche APM du 19 octobre 2011

(167) - Enquête BVA pour le GEMME du 19 au 30 Mars 2012 sur 200 médecins généralistes

(168) - Générique, même médicament. Le taux de « non substituable » enfin mesuré : le GEMME appelle à des actions urgentes pour maximiser le potentiel d'économies apporté par les médicaments génériques, communiqué de presse du 4 juin 2012. GEMME ; 2012. [http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2012/06/2012_COMMUNIQUE_DE_PRESSE_de_Non_substituable_Version_f.pdf]

(169) - Le Quotidien du pharmacien. Lundi 3 octobre 2011 (2863)

(170) - Générique, même médicament. Les médecins généralistes : quel positionnement

par rapport aux médicaments génériques, Etude BVA Healthcare pour le Gemme, Conférence de Presse 17 mars 2010. [http://www.medicamentsgeneriques.info/http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2010/03/ENQUETE_MEDECI NS_GEMME.pdf]

(171) - Collectif interassociatif sur la santé. Mission IGAS – L'évaluation de la politique du générique, Note du CISS, 24 mai 2012. [http://www.leciiss.org/sites/default/files/Mission-IGAS-Note-CISS-sur-GENERIQUES_mai2012.pdf]

(172) - Collectif interassociatif sur la santé. L'été 2012 de la santé : n'importe quoi, n'importe comment... Communiqué de presse. 13 août 2012

(173) - Courrier adressé par le Dr Sylvie Mercier, présidente de Renaloo, à Frédéric Van Rookeghem le 26 juillet 2012 [<http://www.renaloo.com/images/stories/documents/renaloo%20cnamts%20gnriques.pdf>]

(174) - La Cnamts lève le pied sur la substitution génériques de Cellcept®. Dépêche APM du 13 septembre 2012

(175) - L'ANSM s'attaque au dossier de la substitution de Cellcept®. Dépêche APM du 18 septembre 2012

(176) - Fári MG, Kralovánszky UP. The founding father of biotechnology : Károly (Karl) Ereky International Journal of Horticultural Science. 2006 ; 12(1) : 9–12

(177) - Organisation de Coopération et de Développement Économiques. La biotechnologie moderne et l'OCDE. Synthèse OCDE. Juin 1999. [<http://www.oecd.org/fr/science/politiquessurlab iotechnologie/1890912.pdf>]

(178) - Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé. Des médicaments issus des biotechnologies aux médicaments biosimilaires : état des lieux. Saint Denis : Afssaps ; 2011

(179) - Giger F. The Challenge of Biosimilar Development & Commercialization. Teva Pharma ; 2011. [http://www.lsnb.ch/lsnb/e107_files/downloads/FGiger_ChallengeOfBiosimilarDevelopment_2 2062011.pdf]

(180) - L'arrivée des anticorps changera-t-elle la donne ? Décision santé. 2011 ; (271 Pages spéciales)

(181) - Ministère de l'économie des finances et de l'industrie. La production des produits de

santé d'origine biologique et biotechnologique : état des lieux en France. 2010. [<http://www.industrie.gouv.fr/portail/chiffres/pro duits-sante-bio2010.pdf>]

(182) - Cavazzana-Calvo M, Debais D. Les biomédicaments. Paris : Que Sais-je ; 2011

(183) - Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments. JOCE ; 24 août 1993. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_1993_2309/reg_1993_2309_fr.pdf]

(184) - J Off n°117 du 20 mai 2004

(185) - European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance : Non-clinical and clinical issues, EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005. EMEA ; 2006. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/docu ment_library/Scientific_guideline/2009/09/WC5 0003920.pdf]

(186) - D'alfa à zêta, toutes les époïétines se valent. Prescrire. 2009 ; 29(304) : 105

(187) - Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JOUE ; 30 avril 2004. [<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri= OJ:L:2004:136:0034:0057:FR:PDF>]

(188) - Article L162-22-7. Code de la Sécurité sociale

(189) - Article R163-5. Code de la Sécurité sociale

(190) - Article L5125-23. Code de la santé publique.

(191) - European Medicines Agency. Question and answers on biosimilar medicines, EMEA/74562/2006 Rev. 1. EMEA ; 2008. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/docu ment_library/Medicine_QA/2009/12/WC50002 0062.pdf]

(192) - Recommandations d'utilisation des biosimilaires de l'Erythropoïétine (EPO) : Propositions de la Société de Néphrologie, de la Société Francophone de Dialyse et de la Société de Néphrologie Pédiatrique. 2008. [<http://www.soc-nephrologie.org/PDF/esociete/groupes/biosimil aires.pdf>]

(193) - Macarthur D. Biosimilars : Current situation and futur prospects, worldwide. Just Pharma Reports. Mars 2012

(194) - Mutualité Française. Hoax sur le Spasfon : décryptage d'une intox sur les médicaments génériques. 2011. [<http://www.mutualite.fr/L-actualite/Medicament/Hoax-sur-le-Spasfon-decryptage-d-une-intox-sur-les-medicaments-generiques>]

(195) - Discours du Professeur Marc Gentilini, Colloque « Les faux médicaments : comment les combattre ? », Palais Brongniart, 15 octobre 2010. [<http://www.fondationchirac.eu/wp-content/uploads/Discours-Marc-Gentilini-15-octobre1.pdf>]

(196) - Proposition de directive du Parlement européen et du Conseil modifiant la Directive 2001/83/CE en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés du point de vue de leur identité, de leur historique ou de leur source

(197) - Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la Directive 2001/83/CE instituant un

code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés

(198) - Comme son nom ne l'indique pas. Que Choisir. 2005 ; (430) : 35

(199) - Articles 19 et 41 de la Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. J Off ; 30 décembre 2011

(200) - Caisse nationale d'assurance maladie. 10-3 Comparaison européenne des incitations à la prescription dans le répertoire. In : Rapport de la Commission des comptes de la Sécurité sociale. 2010. [http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/ccss201006_fic-10-3.pdf]

(201) - Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés. Dépenses de médicaments en 2007 : quels sont les principaux moteurs de la croissance ? Point d'information. 2008. [http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Note_croissance_medicaments_2007.pdf]

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 en substance active, la même composition quantitative en substance active ou, à défaut, une fraction thérapeutique active identique dans les limites prévues à l'annexe I de la directive 2001/83/ CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, 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 et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. 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. Pour l'application du présent b, sont inscrites au répertoire des groupes génériques les spécialités qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence, à condition que ces spécialités et la spécialité de référence appartiennent à la même catégorie de forme pharmaceutique à libération modifiée et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité ;

Pour l'application du présent b, sont inscrites, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, au répertoire des spécialités génériques les spécialités dont le principe actif est d'origine végétale ou minérale qui présentent la même composition quantitative que ce principe actif et qui ont une activité thérapeutique équivalente à celle de la spécialité de référence, à condition que ces spécialités et la spécialité de référence ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité ;

ANNEXE 2 : Liste des molécules ciblées par la Convention pharmaceutique dans la perspective d'une stabilité de la délivrance des médicaments génériques

Stabilité de la délivrance des médicaments génériques

Liste des molécules

Numéro indicateur d'efficience (annexe II.1)	Indicateur
1	PRAVASTATINE
5	RAMIPRIL
6	AMLODIPINE
13	GLIMEPIRIDE
15	LERCANIDIPINE
19	CLOPIDOGREL
21	LOSARTAN
22	NEBIVOLOL
23	REPAGLINIDE
24	LOSARTAN + HCTZ
26	MYCOPHENOLATE MOFETYL

ANNEXE 3 : objectifs de substitution fixés par la Convention et modalités de calcul de la rémunération sur objectifs

Efficience de la pratique professionnelle portant sur le générique

I – Liste des molécules visées à l'article 20

I. a – Liste des molécules dans le répertoire au 30/06/2011 de l'accord national visé à l'article L. 162-16-7 du Code de la Sécurité sociale

Numéro indicateur	Indicateur	Seuil bas	Moyenne (2nd semestre 2011)	Seuil intermédiaire	Economie potentielle
1	PRAVASTATINE	70%	90%	95%	6,2 M€
2	CEFPODOXIME	69%	89%	94%	2,5 M€
3	CITALOPRAM	68%	88%	93%	1,8 M€
4	PAROXETINE	68%	88%	93%	3,7 M€
5	RAMIPRIL	67%	87%	92%	7,4 M€
6	AMLODIPINE	66%	86%	91%	5,6 M€
7	LANSOPRAZOLE	64%	84%	89%	4,3 M€
8	ALFUZOSINE	64%	84%	89%	1,9 M€
9	ZOLPIDEM	62%	82%	87%	2,0 M€
10	SERTRALINE	62%	82%	87%	2,2 M€
11	PANTOPRAZOLE	60%	80%	85%	9,3 M€
12	VENLAFAXINE	60%	80%	85%	5,4 M€
13	GLIMEPIRIDE	60%	80%	85%	2,2 M€
14	VALACICLOVIR	57%	77%	82%	7,0 M€
15	LERCANIDIPINE	49%	69%	74%	9,9 M€
16	TERBINAFINE	50%	70%	75%	3,4 M€
17	RISPERIDONE	48%	68%	73%	10,2 M€
18	TRAMADOL	41%	61%	66%	6,4 M€
19	CLOPIDOGREL	41%	61%	66%	46,9 M€
20	ESOMEPRAZOLE	38%	58%	63%	48,7 M€

Numéro indicateur	Indicateur	Seuil bas	Moyenne (2nd semestre 2011)	Seuil intermédiaire	Economie potentielle
21	LOSARTAN	36%	56%	61%	9,0 M€
22	NEBIVOLOL	30%	50%	55%	13,2 M€
23	REPAGLINIDE	22%	42%	47%	9,9 M€
24	LOSARTAN + HCTZ	23%	43%	48%	12,6 M€
25	RISEDRONATE	17%	37%	42%	10,0 M€
26 ⁹⁷	MYCOPHENOLATE MOFETYL	10%	10%	30%	31,2 M€
27	Reste du répertoire(*)	56%	76%	81%	136,3 M€

(*) Compte tenu de la décision de l'ANSM en date du 12 mars 2011 concernant le répertoire des génériques et de sa mise en garde sur la substitution des génériques de Levothyrox®, les groupes génériques concernant la levothyroxine ne sont pas pris en compte dans le calcul de l'indicateur « reste du répertoire ». Les groupes génériques concernant la buprénorphine sont également retirés du calcul de cet indicateur du fait des distorsions importantes qu'elle introduit entre les différentes officines étant donné la très forte concentration de la délivrance de cette molécule sur certaines pharmacies et la faible substitution en moyenne de celle-ci.

Ces molécules sont toutefois conservées dans le répertoire conventionnel de l'accord national visé à l'article L.162-16-7 du code de la Sécurité sociale.

I. b – Nouvelles molécules

Numéro indicateur	Date de 1 ^{ère} commercialisation	Indicateur	Seuil bas	Moyenne (2nd semestre 2011)	Seuil intermédiaire	Economie potentielle
1	Août 2011	LETROZOLE	51%	13%	71%	14,9 M€
2	Oct 2011	OLANZAPINE	53%	24%	73%	17,9 M€
3	Nov 2011	VALSARTAN	52%	12%	72%	14,5 M€
4	Nov 2011	VALSARTAN + HCTZ	52%	10%	72%	18,2 M€
5	Juin 2012 (estimé)	ATORVASTATINE	60%	-	80%	31,3 M€

⁹⁷ Molécule retirée des objectifs par le directeur général de l'UNCAM en attendant une recommandation de l'ANSM, suite à l'intervention de l'association de patients Renaloo (voir Première partie – 2.2.5).

II – Formule de calcul

La rémunération individuelle du pharmacien d'officine pour chacun des indicateurs est proportionnelle au nombre de boîtes (corrigé des grands conditionnements)⁹⁸ délivrées sur la période de référence « d'arrivée ». Elle est nulle dans le cas où aucune boîte n'a été délivrée par la pharmacie pour cette molécule.

Dans le cas où, pour un pharmacien considéré, son volume de départ est nul soit parce qu'il n'a vendu aucune boîte soit qu'il n'était pas titulaire de l'officine considérée, le taux de substitution de départ du pharmacien est considéré égal au taux moyen observé sur la période de référence de départ pour chacune des molécules concernées.

Pour les nouvelles molécules, le taux de départ est calculé sur la moyenne des mois où le générique de la molécule est commercialisé sur la période de référence. Le taux d'arrivée et les volumes de la période de référence sont calculés sur la moyenne des mois où la molécule est commercialisée sur la période de référence.

Pour chaque indicateur le taux de réalisation t est calculé en fonction du taux de substitution de départ individuel du pharmacien, de son niveau d'arrivée ainsi que des seuils bas et seuils intermédiaires par molécule indiqués au tableau de l'annexe II.1 :

Cas n°1 : le taux de substitution d'arrivée constaté est inférieur au seuil bas, le taux de réalisation est nul ($t = 0$).

Cas n°2 : le taux de substitution de départ est inférieur au seuil bas et le taux de substitution d'arrivée constaté est inférieur au seuil intermédiaire. Dans ce cas le taux de réalisation est calculé sur la progression par rapport au seuil bas.

$$\text{taux de réalisation} = 50\% \times \left(\frac{\text{taux d'arrivée} - \text{seuil bas}}{\text{seuil intermédiaire} - \text{seuil bas}} \right)$$

Dans ce cas le taux de réalisation est compris entre 0 % et 50%.

Cas n°3 : le taux de substitution de départ est supérieur au seuil bas mais inférieur au seuil intermédiaire et le taux de substitution d'arrivée constaté est inférieur au seuil intermédiaire. Dans ce cas le taux de réalisation est calculé sur la progression par rapport au taux de substitution de départ du pharmacien.

$$\text{taux de réalisation} = 50\% \times \left(\frac{\text{taux d'arrivée} - \text{taux de départ}}{\text{seuil intermédiaire} - \text{taux de départ}} \right)$$

Dans ce cas le taux de réalisation est compris entre 0 % et 50%.

Cas n°4 : le taux de substitution d'arrivée constaté est inférieur au taux de départ et le taux d'arrivée est inférieur au seuil intermédiaire. Dans ce cas la progression étant négative et le niveau atteint inférieur au seuil intermédiaire, le taux de réalisation est égal à 0.

Cas n°5 : le taux d'arrivée constaté est supérieur au seuil intermédiaire, le taux de réalisation est proportionnel au niveau de substitution d'arrivée.

⁹⁸ Un conditionnement trimestriel compte pour 3 mois

$$\text{taux de réalisation} = 50\% + 50\% \times \left(\frac{\text{taux d'arrivée} - \text{seuil intermédiaire}}{1 - \text{seuil intermédiaire}} \right)$$

Dans ce cas le taux de réalisation est compris entre 50 % et 100 %.

III. Rémunération de l'objectif

1. La rémunération pour l'indicateur de la molécule m est ainsi calculée sur la base :

- des volumes, mesurés en nombre de boîtes, corrigés des grands conditionnements, du pharmacien : $VOL_{i,m}$
- du total du nombre de boîtes, corrigé des grands conditionnements, remboursés tous régimes, France entière pour la molécule m
- de l'économie potentielle liée à la ou les molécule(s) indiquée au tableau de l'annexe II.1: ECO_m

α : le coefficient de redistribution, fixé à 0,35 ;

Soit i = pharmacien,

m = indicateur par molécule(s),

t = taux d'atteinte,

$VOL_{i,m}$ = volumes (nombre boîtes corrigées des grands conditionnements) du pharmacien i

$VOL_{tot,m}$ = total des volumes de la molécule m

ECO_m = économie potentielle,

$\text{Rémunération}_{i,m} = t_{i,m} \times VOL_{i,m} \times \alpha \times ECO_m / VOL_{tot,m}$

2. Le versement de la rémunération est effectué au cours du 1^{er} trimestre de l'année N+1 sur la base des résultats obtenus au cours de l'année N par le pharmacien.

Annexe 4 : Carte des sites de production des produits de santé d'origine biologique et biotechnologique en France métropolitaine



Sont indiqués les effectifs approximatifs impliqués dans la production et les opérations connexes (R&D exclue).

ANNEXE 5 : Dépliant « Bon usage des médicaments : suivez les conseils de la Mutualité Française »

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



www.mutualite.fr

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.



Le médicament générique, c'est aussi efficace et c'est moins cher

Un médicament générique contient les mêmes produits actifs, au même dosage, et répond aux mêmes exigences de qualité et de sécurité qu'un médicament de marque, même si sa forme et sa couleur peuvent être différentes. Par ailleurs, son prix est de 30 % à 50 % moins élevé.

Les médicaments génériques permettent aujourd'hui de soigner un grand nombre de maladies. N'hésitez donc pas à demander à votre médecin traitant de vous prescrire de préférence un générique ou à votre pharmacien de vous en délivrer.

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 précisée sur les boîtes des médicaments, génériques ou non, juste en dessous du nom de marque.

Bien la repérer permet d'éviter 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 auxquels on est allergique. De plus, la DCI est commune aux pays du monde entier. En la connaissant, vous pourrez donc voyager plus sereinement.

Votre traitement, c'est votre santé : suivez bien les prescriptions de votre médecin et les conseils de votre pharmacien

La consommation de médicaments peut présenter des dangers. Ne vous soignez pas tout seul, n'utilisez pas les médicaments d'une précédente prescription ou d'une personne de votre entourage. Vous diminuerez ainsi les risques de surdosage, d'interaction ou d'allergie.

Quand un traitement vous est prescrit, respectez-en bien la posologie et la durée, vous mettrez ainsi toutes les chances de votre côté pour guérir. Dans tous les cas, n'hésitez pas à en parler à votre médecin traitant ou à demander conseil à votre pharmacien.

Avec la Mutualité Française, LA SANTÉ AVANCE !

Premier mouvement social du pays, la Mutualité Française fédère la quasi-totalité des mutuelles santé en France qui protègent plus de 38 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. Utiliser 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

© 2015 MF 2015 - 1000000000000000

ANNEXE 6 : 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 ALLIÉE ALLERGIQUE CONTRE LES AGRESSIONS DES MÉDICAMENTS

Avant de vous rendre dans votre pharmacie, vérifiez si votre allergie est prise en compte par le pharmacien. Si elle ne l'est pas, vous pouvez vous adresser à la DCI. Elle vous aidera à éviter les médicaments qui pourraient provoquer une réaction allergique.

La DCI vous informe sur les médicaments qui contiennent des substances susceptibles de provoquer une réaction allergique. Elle vous aide à éviter les médicaments qui pourraient provoquer une réaction allergique.

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

Elle vous aide à éviter les médicaments qui pourraient provoquer une réaction allergique. Elle vous aide à éviter les médicaments qui pourraient provoquer une réaction allergique.

DCI

Mutualité Française

UFCV

CONNAÎTRE LA DCI DIMINUE LES RISQUES DE SURDOSAGE

IL FORT LE MÊME MÉDICAMENT : VÉRIFIEZ LE VRAI NOM DU MÉDICAMENT

Avant de vous rendre dans votre pharmacie, vérifiez si votre allergie est prise en compte par le pharmacien. Si elle ne l'est pas, vous pouvez vous adresser à la DCI. Elle vous aidera à éviter les médicaments qui pourraient provoquer une réaction allergique.

La DCI vous informe sur les médicaments qui contiennent des substances susceptibles de provoquer une réaction allergique. Elle vous aide à éviter les médicaments qui pourraient provoquer une réaction allergique.

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

Elle vous aide à éviter les médicaments qui pourraient provoquer une réaction allergique. Elle vous aide à éviter les médicaments qui pourraient provoquer une réaction allergique.

DCI

Mutualité Française

UFCV

CONNAÎTRE LA DCI C'EST SAVOIR CE QUE CONTIENT UN MÉDICAMENT

VOTRE PHARMACIEN, VOS MÉDECINS, VOS DÉTENTEURS

Avant de vous rendre dans votre pharmacie, vérifiez si votre allergie est prise en compte par le pharmacien. Si elle ne l'est pas, vous pouvez vous adresser à la DCI. Elle vous aidera à éviter les médicaments qui pourraient provoquer une réaction allergique.

La DCI vous informe sur les médicaments qui contiennent des substances susceptibles de provoquer une réaction allergique. Elle vous aide à éviter les médicaments qui pourraient provoquer une réaction allergique.

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

Elle vous aide à éviter les médicaments qui pourraient provoquer une réaction allergique. Elle vous aide à éviter les médicaments qui pourraient provoquer une réaction allergique.

DCI

Mutualité Française

UFCV

CONNAÎTRE LA DCI POUR VOYAGER SÉRÈNEMENT

EN VOYAGE, OUBLIEZ VOTRE SAUF LA DCI

Avant de vous rendre dans votre pharmacie, vérifiez si votre allergie est prise en compte par le pharmacien. Si elle ne l'est pas, vous pouvez vous adresser à la DCI. Elle vous aidera à éviter les médicaments qui pourraient provoquer une réaction allergique.

La DCI vous informe sur les médicaments qui contiennent des substances susceptibles de provoquer une réaction allergique. Elle vous aide à éviter les médicaments qui pourraient provoquer une réaction allergique.

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

Elle vous aide à éviter les médicaments qui pourraient provoquer une réaction allergique. Elle vous aide à éviter les médicaments qui pourraient provoquer une réaction allergique.

DCI

Mutualité Française

UFCV

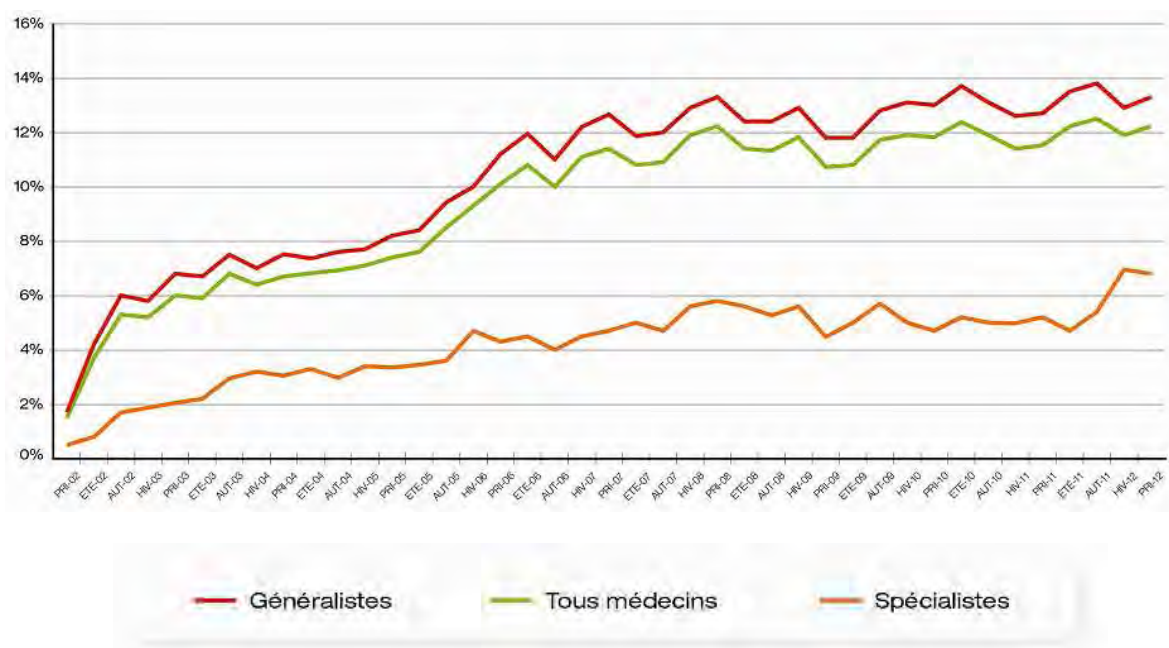
ANNEXE 7 : Tableaux de bords de la prescription en DCI (mise à jour à mai 2012)

Taux de prescription en DCI = part des lignes de prescriptions des médicaments remboursables en France Métropolitaine libellées en Dénomination Commune Internationale, en ambulatoire.

Taux de prescription en DCI par type de prescripteur

L'évolution des prescriptions est très cyclique avec une baisse importante en été et une forte progression en hiver. On observe néanmoins depuis quelques années une baisse tendancielle des prescriptions. Parallèlement, le nombre de lignes libellées en DCI a progressé jusqu'en 2006 pour diminuer régulièrement depuis. Il en résulte qu'après une progression régulière du taux de prescription en DCI de 2002 à fin 2006, elle a tendance à rester stable en évoluant par cycles. Au printemps 2012, le taux de prescription a atteint 12,2%.

Taux de prescription en DCI par type de prescripteur et par trimestre de 2002 à 2012



Source : Observatoire du médicament, FNMf à partir des données IMS Health

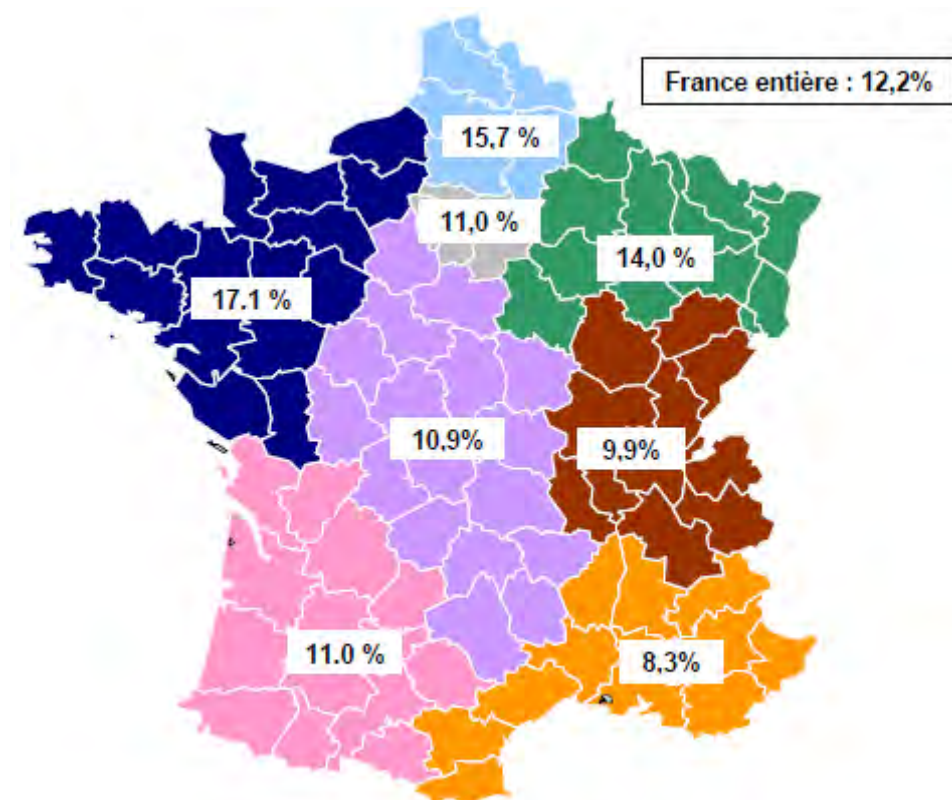
Les médecins généralistes pratiquent davantage la prescription en DCI que les spécialistes. Ils sont à l'origine de 90% des prescriptions en DCI. On observe cependant une forte progression de la prescription en DCI des spécialistes depuis l'été 2011.

Au total, sur la dernière année mobile (juin 2011 à mai 2012), le taux de prescription en DCI atteint 12,2%.

	Prescription en DCI (CMA mai 2012)	Evolution (points par rapport à la période précédente)
Tous médecins	12,2%	➔ +0,4
Généralistes	13,4%	➔ +0,4
Spécialistes	6,1%	➔ +1,0

Source : Observatoire du médicament, FNMf à partir des données IMS Health

Taux de prescription en DCI par région (Printemps 2012)



	Prescription en DCI (Printemps 2012)	Evolution (points par rapport au trimestre précédent)
↘ < -0,5 → [-0,5 ; +0,5] ↗ > +0,5		
France entière	12,2%	→ +0,3
1. Ouest	17,1%	→ +0,4
2. Nord	15,7%	↗ +1,4
3. Est	14,0%	↗ +2,9
4. Sud-ouest	11,0%	→ +0,1
5. Région Parisienne	11,0%	→ +0,3
6. Centre	10,9%	→ -0,2
7. Centre-Est	9,9%	↘ -1,0
8. Sud-Est	8,3%	→ +0,0

Source : Observatoire du médicament, FNMf à partir des données IMS Health

On observe toujours une importante disparité du taux de prescription en DCI selon les régions avec une large amplitude allant de 8,3% à 17,1%. Les quatre premières régions concentrent 57% des prescriptions en DCI. Depuis environ 3 ans, deux régions restent en tête : les régions nord et ouest. Quant à la région sud-est, elle reste toujours en dernière position en termes de prescription en DCI, suivie de près par la région centre-est.

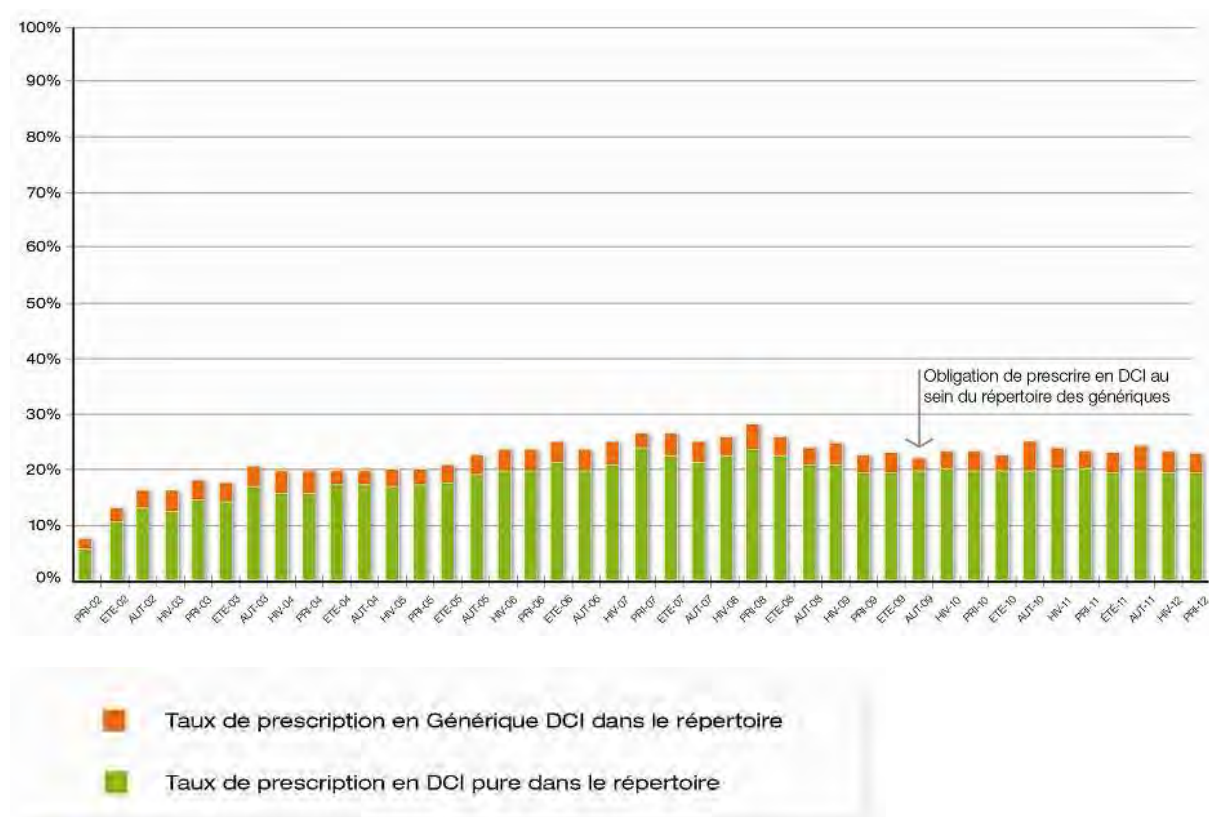
Taux de prescription en DCI dans le répertoire des génériques

Taux de prescription en DCI = part des lignes de prescriptions des médicaments remboursables en France Métropolitaine libellées en Dénomination Commune Internationale, en ambulatoire. On distingue ici la prescription en DCI pure (ex : oméprazole) et la prescription en générique DCI (ex : oméprazole Mylan).

L'article 50 de la loi n° 2008-1330 du 17 décembre 2008 de financement de la Sécurité sociale pour 2009 rend obligatoire la prescription en dénomination commune pour les spécialités figurant au répertoire des génériques.

Le graphique suivant montre que cette obligation légale n'a pas eu, pour l'instant, d'impact significatif, que l'on ait une vision stricte de la prescription en DCI (DCI pure) ou plus large (DCI pure + Gen DCI). Rappelons toutefois que cette disposition n'est pas assortie de sanction en cas de non respect.

Taux de prescription en DCI dans le champ du répertoire des génériques de 2002 à 2011



Source : Observatoire du médicament, FNMF à partir des données IMS Health

Dans le champ des médicaments inscrits au répertoire des génériques, le taux de prescription en DCI n'a pas progressé depuis 2006. Malgré l'obligation introduite à partir de 2009, aujourd'hui, seulement une ligne de prescription sur quatre est prescrite en dénomination commune internationale (au sens large, c'est-à-dire DCI pure et générique DCI) au sein du répertoire.

La Mutualité Française souhaite que la loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament, qui prévoit une obligation de prescrire en DCI à compter de 2015, se traduise dans les faits par une mobilisation plus importante des prescripteurs. C'est pour faciliter cette mobilisation que la Mutualité est favorable à ce que l'ensemble des logiciels d'aide à la prescription soient certifiés par la HAS.

Présentation détaillée des prescriptions selon leur libellé

Le graphique suivant présente la répartition des prescriptions par libellé, selon que la prescription concerne un médicament inscrit au répertoire des génériques ou non.

Parmi les médicaments non inscrits au répertoire des génériques (en rouge), on distingue :

- ↳ les prescriptions en DCI pure (rayé rouge)
- ↳ les prescriptions en nom de marque (rougeplein)

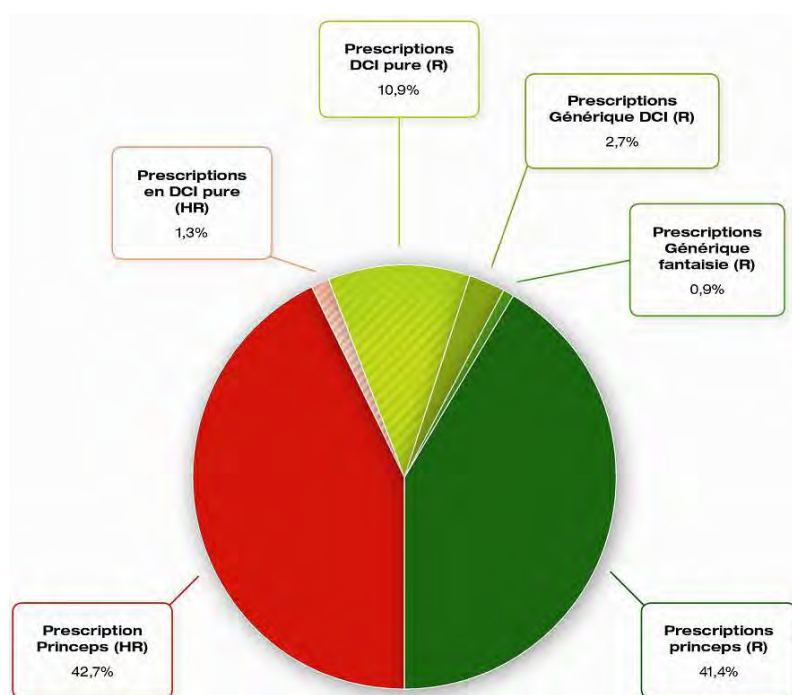
Parmi les médicaments inscrits au répertoire des génériques (en vert), on distingue :

- ↳ les prescriptions en DCI pure (rayé vert)
- ↳ les prescriptions en générique DCI (ex : Oméprazole Mylan)
- ↳ les prescriptions en générique fantaisie (ex : LOZAPREM Gé)
- ↳ les prescriptions en nom de marque (ex : MOPRAL)

Ce graphique nous montre notamment qu'au printemps 2012:

- ↳ On note pour la quatrième période que plus de la moitié des prescriptions concerne des médicaments inscrits au répertoire des génériques (56%). Il s'agit essentiellement (74%) de prescriptions libellées en nom de marque.
- ↳ La grande majorité (90%) des prescriptions libellées en DCI pure concerne des molécules inscrites au répertoire des génériques.
- ↳ Les prescriptions en nom de marque représentent 84% des prescriptions.
- ↳ Les prescriptions de génériques sous nom de fantaisie sont très minoritaires (0,9%).

Répartition des prescriptions selon leur libellé (Printemps 2012)

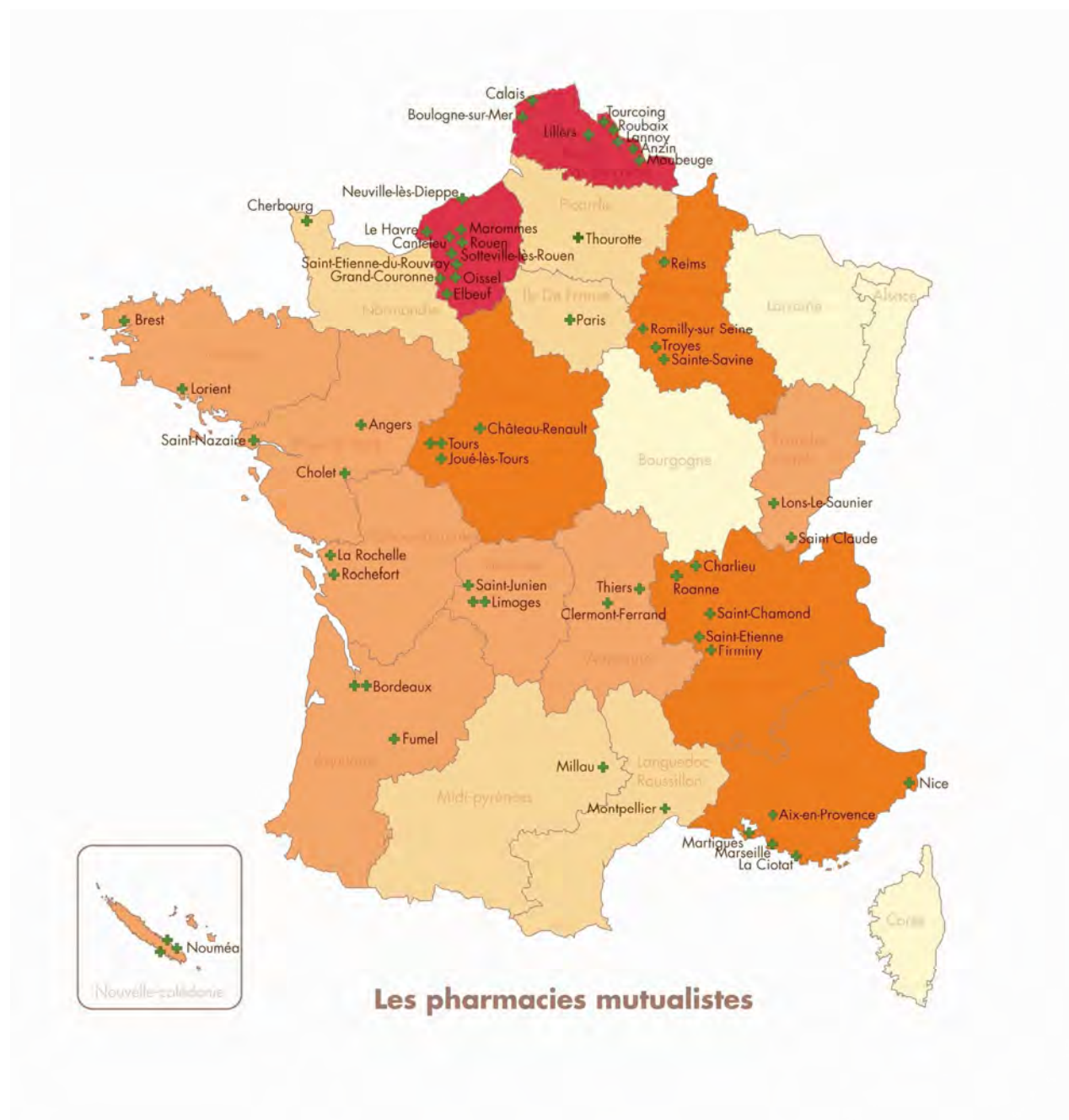


Source : Observatoire du médicament, FNMF à partir des données IMS Health

On observe depuis le printemps 2011 une inversion de tendance avec une proportion plus importante de lignes de prescriptions au sein du répertoire des génériques. Cependant, même dans le cadre des médicaments non protégés par un brevet, 74% des prescriptions sont libellées en nom de marque.

C'est toujours l'exercice du droit de substitution par les pharmaciens qui est primordial pour assurer un bon niveau de pénétration des médicaments génériques dans le répertoire.

ANNEXE 8 : Carte d'implantation des 61 pharmacies mutualistes



Contacts

Mutualité Française, Direction santé,
Département Politique des produits de santé

Laure Lechertier,
responsable du département

laure.lechertier@mutualite.fr

Dorothée Camus,
chargée de mission

dorothee.camus@mutualite.fr

Laurent Piccinini,
chargé de mission

laurent.piccinini@mutualite.fr

La politique du médicament de la Mutualité Française

Acteur de santé reconnu, la Mutualité Française propose une politique du médicament fondée sur l'utilité et le bon usage, qui vise à :

- > promouvoir un meilleur usage des médicaments,
- > développer l'utilisation de la dénomination commune internationale (DCI),
- > développer l'usage des médicaments génériques,
- > accompagner les adhérents des mutuelles dans leur démarche d'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,
- > défendre les intérêts des mutuelles au niveau européen.

La Mutualité Française en chiffres

- > La quasi totalité des mutuelles santé (régies par le code de la Mutualité),
- > **38 millions** de personnes protégées,
- > **2 500** services de soins et d'accompagnement mutualistes,
- > Un poids économique de l'ordre de **22,3 milliards** d'euros en 2011, dont **19,6 milliards** pour la santé, la prévoyance, la dépendance, la retraite et le décès,
- > Les médicaments représentent le premier poste de dépenses des mutuelles.

► Contact :

Mutualité Française - Direction Santé
Département Politique des Produits de Santé

255 rue de Vaugirard – 75015 Paris

Mail : medicament@mutualite.fr

Tél. : 01 40 43 33 89

FNMF - DCI - Organisme régi par le code de la Mutualité - décembre 2012 - © Fotolia.com

Retrouvez l'actualité de la santé et
de la protection sociale vue par la
Mutualité Française :



www.mutualite.fr
facebook.com/mutualite.francaise
twitter.com/mutualite_fr

