



**HAL**  
open science

# Le contexte économique du médicament et les tactiques anti-génériques qui en découlent

Antoine Cenci

► **To cite this version:**

Antoine Cenci. Le contexte économique du médicament et les tactiques anti-génériques qui en découlent. Sciences pharmaceutiques. 2008. dumas-01104455

**HAL Id: dumas-01104455**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01104455>**

Submitted on 16 Jan 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Ex-2

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**

**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Domaine de la Merci - LA TRONCHE

**ANNEE : 2008**

**N°d'ordre : 7008**

***Le contexte économique du médicament et les  
tactiques  
anti-générique qui en découlent***

**Thèse présentée pour l'obtention du titre de**

**DOCTEUR EN PHARMACIE**

**DIPLOME D'ETAT**

Par

Monsieur CENCI Antoine

Née le 13 Juillet 1981 à Cluses

Soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble

Le 22 MAI 2008

Devant le jury composé de :

**Président du jury:** Madame Martine DELETRAZ-DELPORTE

**Membres :**

Monsieur Michel CREBASSA

Monsieur Benoît ALLENET

Monsieur Patrick PUFFAY



Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT  
Vice -Doyen : Mme Edwige NICOLLE

Année 2007-2008

## PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (GRNR)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
DANEL	Vincent	SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (U.V.H.C.I)
FAVIER	Alain	Biochimie (L.C.I.B / CHU)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR et CHU)
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)

## PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique (CHU)
RIEU	Isabelle	Qualitologie (CHU)

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT  
Vice -Doyen : Mme Edwige NICOLLE  
Année 2007-2008

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie (D.P.M.)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique Structurale (U.V.H.C.I)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M)
COLLE	Pierre Emmanuel	Anglais
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
DESIRE	Jérôme	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Microbiologie (I.B.S.)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / CHU)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

## **REMERCIEMENTS**

### **Au président du jury**

#### **A Madame Martine DELETRAZ-DELPORTE**

*Je vous remercie d'avoir accepté de présider ma thèse. Veuillez croire en l'assurance de mon plus grand respect.*

### **Aux membres du jury**

#### **A Monsieur Michel CREBASSA**

*.Je te remercie sincèrement pour ta patience, ta disponibilité et tous tes conseils précieux durant la préparation de ce travail.*

*Merci aussi du temps que tu passes pour me former au monde de l'industrie du médicament,*

*J'apprends beaucoup grâce à toi au tant sur l'entreprise en général que sur les bonnes pratique de distribution.*

#### **A Monsieur Benoît ALLENET**

*Vous avez avec le plus grand enthousiasme d'être membre du jury, je vous remercie de votre spontanéité et aussi pour être un des seuls enseignants à parler d'économie dans le cursus pharmaceutique, cette notion est de plus en plus importante pour notre diplôme.*

#### **A Monsieur Patrick PUFFAY**

*Pour tout : tu m'as accepté en tant que stagiaire, tu as été patient, tu m'as formé et tu m'as transformé en chef de produit. Sans ton soutien il est évident que je ne serais pas à ma place. Je t'en suis pour toujours reconnaissant.*

## **Je dédie cette thèse**

### **A Madame Martine DELETRAZ-DELPORTE**

*Pour la confiance que vous m'avez témoignée en acceptant que je rejoigne la filiale Industrie pour ma cinquième année de pharmacie. Et les conseils toujours précieux pour passer dans les meilleures conditions les différentes étapes de mon cursus universitaire. J'ai suivi exactement le parcours que je souhaitais. Veuillez recevoir ma profonde reconnaissance.*

### **A ma femme Sabrina**

*Pour m'avoir toujours soutenu et offert l'environnement parfait pour m'épanouir d'un point de vue personnel , le chemin ensemble sera long j'en suis sûr. Merci de m'avoir offert un si beau fils, Baptiste, notre petit bébé.*

### **A Mes parents,**

*Pour m'avoir fait confiance au moment il a fallu choisir entre écouter son fils ou le professeur de math de son fils qui voulait l'orienter vers une autre filière.*

### **A Gaëlle et Anne -laure, mes sœurs,**

*A vous deux, qui m'êtes si chers, qui m'avez supportée pendant toutes ces années et qui me supportez encore. Prenez soins de vous.*

### **A William accompagné de Valentin et Romain ses bouts de chou,**

*Pour prendre soin de ma sœur et faire une si belle famille*

### **A Philippe, Thomas, à la mémoire de Claire**

*Pour avoir accepté de me confier leur fille et sœur. Prenez soins de vous.*

### **A Bayer Santé Familiale,**

*Pour m'avoir fait confiance sur une marque si passionnante qu'Euphytose.*

### **A Pharmacie Grenoble cuvée 2000,**

*Quelle aventure !!, Quelle équipe !!! Quelle épopée pendant ces 6 ans. Soyons toujours solidaire.*

**A tous ceux que j'ai rencontrés et qui ont enrichi ma vie.**

## **NOTE AUX LECTEURS**

*La législation et la réglementation étant en perpétuelle évolution, ce mémoire reste le reflet des textes français et européens en vigueur au moment de sa rédaction, qui s'est achevée le 20 Février 2008.*

## *LISTE DES ABREVIATIONS*

- AFSSAPS Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AMM Autorisation de Mise sur le Marché
- SMR Service Médical Rendu
- SMA Service Médical Attendu
- TFR Tarif Forfaitaire de Responsabilité
- ASMR Amélioration du Service Médical Rendu
- ASMA Amélioration du Service Médical Attendu
- ATU Autorisation Temporaire d'Utilisation
- BPD Bonnes Pratiques de Distribution
- BPF Bonnes Pratiques de Fabrication
- BPPV Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance
- CCPPRB Comité Consultatif de Protection des Personnes se Prêtant à la Recherche Biomédicale
- CE Communauté Européenne
- CEE Communauté Economique Européenne
- CEPS Comité Economique des Produits de Santé
- CHMP Comité des Médicaments à usage Humain
- CMD(h) Comité de coordination de la procédure de reconnaissance mutuelle et de la procédure décentralisée (médicament à usage humain) ou « Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures (Human) »
- CMS Etat Membre Concerné
- CPP Comité de Protection des Personnes (ex-CCPPRB)

CRF Case Report Form

CRPV Centre Régionale de Pharmacovigilance

CSP Code de la Santé Publique

CSS Code de la Sécurité Sociale

DGCCRF Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la  
Répression des Fraudes

DGS Direction Générale de la Santé

DMOS Diverses Mesures d'Ordre Social

EFPIA « European Federation of Pharmaceutical Industries and Association »

EMA Agence européenne des médicaments ou « European Medicines Agency »

FDA Food and Drug Administration

# TABLE DES MATIERES

*Note aux lecteurs*

*Table des matières*

*Liste des abréviations*

LISTE DES ABREVIATIONS	7
<u>TABLE DES MATIERES</u>	<u>9</u>
<u>Introduction</u>	<u>12</u>
<u>1 Première Partie : Le secteur pharmaceutique</u>	<u>14</u>
1.1 Un secteur en pleine mutation	14
1.1.1 Le marché	14
1.1.2 L'amorce de profondes mutations	16
1.1.3 Réévaluation des médicaments à Service Médical Rendu insuffisant	21
1.1.4 Mise en place du Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR)	22
1.1.5 Réforme de l'Assurance maladie	23
1.1.6 Le plan générique	24
1.1.7 Médicament et hôpital : un accord cadre 2004-2007	25
1.1.8 Charte de la visite médicale juillet 2005-2008	25
1.1.9 De nouvelles stratégies industrielles	26
1.2 Un secteur encadré	33
1.2.1 La définition du médicament	34
1.2.2 Les essais pré cliniques et cliniques	37
1.2.3 L'Autorisation de Mise sur le Marché et les procédures d'enregistrement	44
1.2.4 Le remboursement et le prix	56
a. Admission au remboursement	57
b. La Commission de Transparence	58
c. Fixation du prix des médicaments admis au remboursement	62
1.2.5 La pharmacovigilance	65

a.	Champs d'application	65
b.	Le fonctionnement de la pharmacovigilance :	67
<b>2</b>	<b><u>Deuxième Partie :</u></b>	<b>71</b>
	<b><u>Comment les génériques bousculent ce circuit économique</u></b>	<b>71</b>
2.1	Généralités :	71
2.1.1	Définition du générique	71
2.1.2	Le marché des médicaments génériques en France depuis 2000	72
2.1.3	Les principaux acteurs	75
2.1.4	Les enjeux pour les laboratoires princeps	76
2.1.5	Les tactiques « anti-génériques »	77
2.2	Optimiser la protection du médicament	78
2.2.1	Les droits de propriété industrielle et intellectuelle	78
2.2.1.1	Les brevets	78
a.	Principe du brevet	78
b.	La tactique de la multiplication des brevets	80
c.	Les certificats complémentaires de protection (CCP)	81
2.2.1.2	Les marques	83
2.2.2	La protection des données pré-cliniques et cliniques de l'AMM	83
2.2.3	Extensions de gamme	86
2.2.4	Extensions d'indications	88
2.2.5	Cas d'une association fixe	90
2.2.6	Le lancement d'un équivalent thérapeutique breveté	90
2.2.7	La défense des brevets	94
2.3	<b>AGIR AUPRES DES ACTEURS DE SANTE</b>	<b>97</b>
2.3.1	Les médecins : le choix de l'innovation	97
2.3.1.1	La tactique « anticopie »	97
2.3.1.2	Le transfert de prescription vers un produit breveté	97
2.3.2	Les pharmaciens : de l'indifférence à la séduction « à tout prix »	103

2.3.2.1	Substitution, marge bonifiée et remises : l'officine progénérique	103
2.3.2.2	La communication pour se protéger des génériques	104
2.3.2.3	La séduction à tout prix par la vente directe	106
a.	Principe de base de la vente directe	107
b.	Les remises	108
c.	L'importance du timing	110
2.3.2.4	Bientôt des études dissuasives ?	112
2.3.3	Les autorités de santé : des relations désormais plus difficiles	113
2.3.4	Les patients : des acteurs de demain ?	117
2.3.4.1	Le médicament générique vu par les patients	117
2.3.4.2	La communication indirecte	119
2.3.4.3	L'enjeu de la fidélisation	121
2.4	SE REMUNERER GRACE AUX GENERIQUES	123
2.4.1	Commercialiser son propre générique	123
2.4.2	Signer des accords avec les génériqueurs	127
2.5	MODIFIER LE PRIX OU LE STATUT DU PRODUIT	129
2.5.1	Les changements de prix	129
2.5.1.1	Alignement au prix des génériques sans Tarif forfaitaire de responsabilité (TFR)	130
2.5.1.2	Politiques de prix face à un TFR	132
2.5.2	Le switch "Rx-to-OTC"	138
2.6	Etude du cas ZYRTEC	145
2.6.1	L'équivalent thérapeutique	146
2.6.2	Le « switch Rx-to OTC »	148
2.6.3	Le « switch twin-track »	149
2.6.4	Le « switch hybride »	150
2.6.5	La communication du laboratoire UCB Pharma autour du cas ZYRTEC	151
2.6.6	Les génériqueurs répliquent	152
2.7	Perspectives d'évolution	153
2.7.1	La Directive 2004/27/CE	153
2.7.2	Le brevet communautaire	156
<b>ANNEXES :</b>		<b>163</b>

## Introduction

L'industrie du médicament, au confluent des préoccupations éthiques, économiques et politiques, est entrée dans une phase de mutation majeure. Elle est confrontée à une nouvelle donne tenant aux transformations de leur marché, aux conséquences de l'émergence des biotechnologies qui orientent la démarche médicale vers une approche plus personnalisée, au niveau croissant des exigences réglementaires et aux nouvelles attentes de la société qui diversifient les objectifs des politiques concernés.

Tous les acteurs du secteur sont unanimes sur le fait que la pharmacie est en train de vivre la plus profonde mutation de son histoire.

Affronter cet environnement incertain et instable et ces nouveaux enjeux, implique pour les entreprises du médicament d'adopter une vision, une stratégie et une organisation basées sur l'évolutivité et non plus sur la stabilité.

Les génériques ont été le premier grand bouleversement du secteur, lequel au cours de ces deux dernières décennies a modifié le marché pharmaceutique à une vitesse fulgurante.

Il est intéressant de voir comment le secteur a fait face à ce changement et comment il s'est adapté.

Dans ce mémoire, il s'agira de présenter l'environnement économique, juridique et réglementaire de l'industrie du médicament et d'en expliquer la complexité.

Puis nous nous pencherons sur les différentes tactiques que les laboratoires ont mis en place pour faire face à l'arrivée des génériques. Cela nous éclairera sur leurs aptitudes à faire face aux nombreux autres changements qui s'annoncent.

# 1 Première Partie : Le secteur pharmaceutique

## 1.1 Un secteur en pleine mutation

### 1.1.1 Le marché

Le secteur pharmaceutique bénéficie d'un marché mondial en forte croissance [1]: de l'ordre de 8% par an en termes réels depuis 1990, soit quatre fois plus vite que le PIB français et plus de deux fois plus que la croissance économique mondiale. Selon l'IMS Health (Intercontinental Marketing Services), en 2006 [2], le marché mondial du médicament était de 602 milliards de dollars (au coût de fabrication), soit une progression de 7 % par rapport à l'année précédente. Alors que quelques 25 nouvelles entités moléculaires ont ainsi été mises sur le marché en 2006, les lancements de nouveaux médicaments ont contribué à hauteur de 40 % à la croissance du marché mondial. Pour les cinq prochaines années, est attendue une hausse de la consommation pharmaceutique mondiale entre 4 et 5 % par an. Le vieillissement de la population, l'augmentation du niveau de vie, l'amélioration de la couverture sociale, l'apparition de médicaments innovants dans des classes thérapeutiques où il n'y avait pas de médicaments efficaces sont des facteurs explicatifs de la croissance de la consommation.

En France, le chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique [3] croît de 6,3% par an depuis 2000.

En 2005, la consommation de soins et de biens médicaux a atteint 150,6 milliards d'euros [4], soit 2 404 euros par habitant. Elle a progressé de 3,9% par rapport à 2004

En matière de recherche et développement, au niveau mondial, sont consacrés près de 14% du chiffre d'affaires des dix premières entreprises mondiales contre 9% pour le secteur de l'électronique et équipements de télécommunications, second pour la recherche.[5]

Des dépenses importantes sont réalisées en France par l'industrie pharmaceutique qui consacre 3,7 milliards d'euros à la recherche par an, presque exclusivement sur fonds privés, soit 12% de son chiffre d'affaires, au 3ème rang après l'automobile et l'électronique.

Les dépenses mises en oeuvre dans la R&D contribuent à la progression du nombre de médicaments en cours de développement clinique. Ainsi, au niveau mondial, plus de 2 300 produits sont parvenus à ce stade en 2006, soit une hausse de 9 % par rapport à 2005 et de 31 % sur les trois dernières années. [2]

#### Des facteurs contribuent à soutenir ce marché : [6]

- des facteurs démographiques comprenant la croissance de la population, le développement des classes moyennes dans les pays nouvellement industrialisés, le vieillissement de la population des pays développés, l'allongement de la vie, l'importance des modèles de mieux-être.
- des progrès thérapeutiques qui restent à accomplir. Sur les 18 000 pathologies recensées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), quelques 12 000 n'auraient pas à ce jour de traitements médicamenteux satisfaisants.

- le remboursement des frais médicaux par les systèmes d'assurance maladie. Ce dernier facteur évolue cependant dans un sens moins favorable à l'expansion de ce marché dans les pays industrialisés européens, ces derniers ayant la volonté de limiter la croissance des dépenses de santé prises en charge par la collectivité.

### **1.1.2 L'amorce de profondes mutations**

Les années quatre-vingt dix et deux milles [7] ont vu le succès des « blockbusters » (produit dont le chiffre d'affaires est supérieur à 1 milliard de dollars au niveau mondial), c'est-à-dire des médicaments de diffusion de masse ayant nécessité un effort lourd de recherche et surtout de développement.

La prolongation de cette tendance paraît de moins en moins assurée :

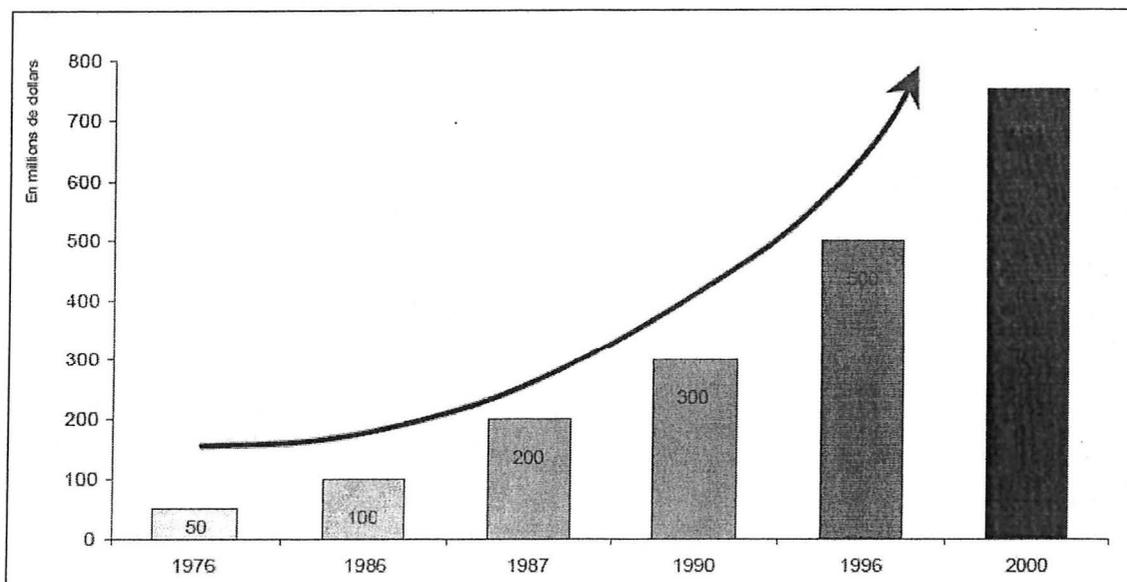
- Les brevets de ces produits sont en train d'expirer : plus de quarante d'entre eux représentant un chiffre d'affaires de quelque 80 milliards de dollars (sur un chiffre d'affaires mondial de l'ordre de 380 milliards de dollars en 2005) devraient tomber dans le domaine public au cours des cinq prochaines années. Les génériques prennent le relais des médicaments anciennement brevetés.

Il en résulte donc des baisses de prix. Les conséquences financières pour les entreprises concernées sont évidemment lourdes.

Le coût de la mise sur le marché d'une nouvelle molécule se situe aux alentours de 850 millions d'euros [8] pour une molécule internationale. La figure 1 illustre cet accroissement des budgets de R&D.

Ce niveau de dépense s'explique en premier lieu par la sophistication du processus de découverte qui s'appuie dorénavant sur un investissement massif dans les nouvelles technologies (chimie combinatoire, génomique, protéomique...). Ces nouveaux processus de recherche doivent permettre le développement de nouveaux médicaments dans des pathologies pour lesquelles on ne dispose actuellement d'aucun traitement efficace et qui impliquent une recherche complexe.

Le deuxième facteur qui contribue à l'accroissement des budgets de R&D est l'augmentation du niveau d'exigence des autorités d'enregistrement, notamment le renforcement des dispositifs de surveillance en matière de sécurité d'emploi tout au long de la vie du médicament avec la mise en place du plan de gestion du risque.



**Figure 1 : Evaluation du coût d'une molécule innovante.**

*Sources : 1976-1996 : Pharma et Scrip, 2000 : Pharma ethical.*

- Parallèlement à ces coûts, on observe une stagnation du nombre des enregistrements de nouvelles molécules innovantes. Désormais environ une trentaine d'enregistrement seulement sont effectués chaque année, tant en Europe qu'aux Etats-Unis.

S'il n'est pas établi que les produits de masse vont disparaître, il paraît en revanche vraisemblable qu'ils ne joueront plus le même rôle de moteur de développement de l'activité que celui qu'ils ont eu au cours de ces dix dernières années. Les analystes financiers n'identifient pas actuellement plus d'une dizaine de médicaments susceptibles de devenir au cours des cinq prochaines années des « blockbusters ».

- L'émergence des médicaments biologiques ouvre la voie à de nouvelles recherches. Les médicaments biologiques [9] constituent aujourd'hui 40 % des innovations déjà mises à la disposition des patients. Si la tendance amorcée en 2005 [10] continue, entre 102 et 197 nouvelles molécules biologiques devraient être commercialisées (voir Figure 3).

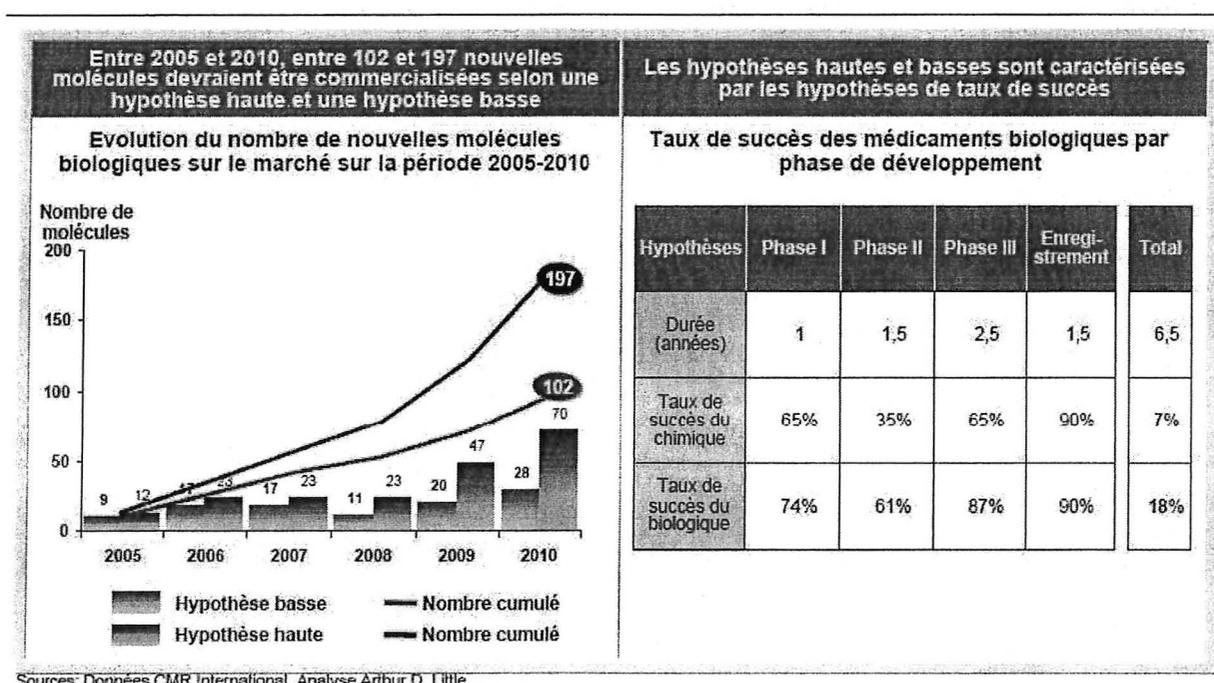


Figure 3 : Evolution du nombre de nouvelles molécules biologiques sur le marché sur la période de 2005-2010. Données CMR international, Agence D.Little 2005

L'arrivée de ces médicaments biologiques constitue notamment un défi pour ce secteur qui va devoir gérer le changement entre la production de molécules chimiques et la production de molécules biologiques, cette dernière s'apparentant à une véritable activité de R&D et représentant des investissements élevés (de l'ordre de 100 à 300 millions d'euros pour une unité de production biologique et des délais de conception

allant de 6 à 9 ans). Ces unités nécessitent en outre d'accéder aux ressources humaines compétentes pour en assurer le bon fonctionnement. En contrepartie, des incertitudes subsistent sur les prévisions de vente de ces produits et sur leurs niveaux de prix. Une autre tendance qui devrait contribuer à modifier le secteur du médicament au cours des 10 prochaines années et directement liée au progrès de la pharmacogénomique, est l'émergence de traitements adaptés aux caractéristiques du patient, entraînant une segmentation des marchés et l'émergence d'une véritable médecine personnalisée.

Les conséquences pour l'industrie pharmaceutique se traduisent non seulement au niveau des phases de commercialisation mais également de développement. C'est une véritable évolution du modèle dit « Blockbuster » vers un nouveau modèle « Multi-buster».

L'industrie pharmaceutique doit également faire face à la volonté des pays industrialisés de limiter la croissance des dépenses de santé. En effet, l'objectif des politiques est de permettre à l'ensemble de la population l'accès à des soins de qualité à un coût acceptable.

En France, plusieurs mesures décidées par les différents ministres de la Santé qui se sont succédés et de la Sécurité Sociale en matière de dépenses de santé sont intervenus pour pallier le déficit de l'Assurance maladie évalué à 12 milliards en 2006[11] sur la base des comptes définitifs de la Sécurité sociale.

### **1.1.3 Réévaluation des médicaments à Service Médical Rendu insuffisant**

L'ensemble des médicaments remboursables par l'Assurance maladie a fait l'objet, entre 1999 et 2001, à la demande des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale, d'une réévaluation de leur Service médical rendu (SMR) [12]. La Commission de la transparence avait alors examiné 4 490 spécialités et conclu à un SMR insuffisant pour justifier le déremboursement de 835 d'entre elles. Une actualisation de cette réévaluation a été programmée en trois phases, la première a été effectuée en 2003 et portait sur 72 spécialités (soit 60 médicaments) à SMR insuffisant et n'ayant pas de place dans la stratégie thérapeutique. Elles ont été déremboursées par l'arrêté du 24 septembre 2003.

La seconde phase, d'avril 2004 à juin 2005, a concerné 403 spécialités (soit 245 médicaments) à prescription médicale facultative, c'est-à-dire pouvant être achetées en pharmacie sans ordonnance.

La loi du 13 août 2004 ayant fait de la Commission de Transparence une commission spécialisée de la Haute Autorité de Santé, cette dernière a recommandé le 14 septembre 2005 « le retrait du remboursement » de 364 spécialités (soit 221 médicaments) dont l'utilité médicale est jugée insuffisante pour l'ensemble de leurs indications et qui sont actuellement remboursées par la Sécurité sociale à hauteur de 35%.

Ainsi, au 1er mars 2006, 156 médicaments ont été retirés de la liste des médicaments remboursables.

Les 62 médicaments veinotoniques, dont le SMR avait été également jugé insuffisant ont aussi été déremboursés au 1<sup>er</sup> janvier 2008.

En février 2006, le ministre de la santé a confirmé le lancement de la troisième vague de réévaluation du SMR pour les 141 derniers médicaments. Il s'agit essentiellement de vasodilatateurs, d'antidiarrhéiques et de produits pour le traitement des troubles digestifs bénins.

#### **1.1.4 Mise en place du Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR)**

Prévu par la loi de financement de la Sécurité sociale 2003, le tarif forfaitaire de responsabilité permet de fixer le niveau de remboursement de tous les médicaments d'un même groupe générique (générique et princeps) sur la seule et même base du prix moyen des génériques du groupe. Avec la mise en œuvre des TFR, l'assuré devient en quelque sorte l'arbitre économique qui décide soit d'accepter un générique à un prix égal ou même inférieur au TFR soit de choisir un produit ayant un prix plus élevé que le TFR en assumant un reste à charge. L'arrêté officialisant la mise en application du TFR est paru au journal officiel du 27 août 2003. La mesure est entrée en vigueur le 8 septembre 2003. Elle a concerné 71 médicaments (63 groupes génériques) couvrant 29 molécules. Une seconde vague de TFR portant sur 11 principes actifs correspondant à 18 groupes de médicaments génériques a été opérationnelle à compter du 1<sup>er</sup> juin 2005 (décision du 10 mars 2005, publication au JO du 20 avril 2005). Cette mesure a été justifiée par le fait que les génériques n'ont pas réussi en un an à prendre une part de marché suffisante. Il s'agissait de la dernière grosse « vague de TFR », les décisions instituant des TFR étant désormais être publiées « au fil de l'eau ».

### 1.1.5 Réforme de l'Assurance maladie

Soulignons la création de 2 nouvelles institutions dans la gouvernance du système de santé : d'une part, l'institution de la Haute Autorité de Santé (HAS), intégrant la Commission de Transparence, qui procède à l'évaluation périodique du service des produits, actes et prestations ; d'autre part, la création de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM), qui fixe les taux de remboursement et d'inscription des actes et prestations au remboursement.

Dans la lignée de la réforme de l'assurance maladie, le projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) pour 2008 adopté par la commission des Affaires sociales de l'Assemblée nationale prévoit plusieurs mesures relatives aux médicaments. Trois axes guident la politique du médicament dans ce cadre du projet de loi de financement. [13]

- La prise en charge du médicament à son juste prix :
  - la mise en cohérence des prix des médicaments génériques en France avec les prix européens par une baisse de 13% des prix du répertoire du générique ;
  - la poursuite de l'incitation à la substitution avec une date butoir de 24 mois pour le remboursement par l'Assurance maladie sur la base du prix du générique ;
  - la poursuite du plan sur les produits de santé avec notamment la montée en charge des nouveaux conditionnements de trois mois, la baisse de prix de

certaines spécialités que le progrès permet de produire à meilleur coût et la consolidation du système conventionnel avec le CEPS pour le médicament à l'hôpital notamment dans le cadre de la tarification à l'activité.

### **1.1.6 Le plan générique**

En marge de la réforme de l'Assurance maladie, le ministre de la santé a annoncé en Janvier 2006 un plan générique prévoyant de faire baisser de 10% les prix des génériques déjà sur le marché, d'imposer pour les nouveaux génériques des prix inférieurs de 40% à 50% à ceux des produits princeps. Le ministre de la santé entend bien que la part des génériques dans les ventes de médicament passe, en volume, de 22% actuellement à 30% en 2008. Ce n'est là qu'un des volets du plan « médicament » qui s'inscrit dans le cadre de la réforme de l'Assurance maladie, qui se fixe comme objectif : réaliser deux milliards d'euros d'économies par an sur les médicaments à l'horizon 2009.

La convention pharmaceutique a été signée le 30 mars 2005 par les trois syndicats pharmaceutiques officinaux et l'UNCAM. La signature de cet accord acte la reconnaissance formelle du pharmacien d'officine comme professionnel de santé par l'Assurance maladie. Des avenants sont prévus concernant des accords de bon usage du médicament. Il s'agira de contrats d'objectifs ayant trait à la pratique de la dispensation dans des cas bien précis. Une forte implication des pharmaciens dans la vérification des droits des patients est attendue.

Pour l'instant, la convention pharmaceutique n'a pas vocation à être tarifaire, comme l'est la convention médicale.

### **1.1.7 Médicament et hôpital : un accord cadre 2004-2007**

Signé en mars 2004 par le Comité Economique des produits de santé (CEPS) et le Leem, l'accord cadre sur les médicaments hospitaliers modifie le système de fixation des prix à l'hôpital pour deux catégories de médicaments : ceux qui sont trop onéreux pour être compris dans les tarifs par groupe homogène de séjour (tarifs qui serviront désormais à calculer en partie les ressources attribuées aux hôpitaux et aux cliniques) et ceux qui restent dans la réserve hospitalière. Auparavant, les prix étaient négociés entre les laboratoires et les hôpitaux. Désormais, les laboratoires déposeront un prix pour chacune de ces deux catégories de médicaments. Soit le CEPS approuve ce prix, soit il le négociera avec le fabricant. En cas d'échec des négociations, le prix sera fixé par arrêté ministériel dans un délai maximum de 75 jours. Les prix déposés ou fixés par arrêté seront des prix plafond et les hôpitaux demeureront libres de négocier avec les laboratoires pour obtenir des prix inférieurs.

### **1.1.8 Charte de la visite médicale juillet 2005-2008**

La signature en décembre 2004, de la charte de la visite médicale puis, en juillet 2005 d'un avenant à cette charte prévoyant que le Comité économique des produits de santé puisse définir, pour certaines classes pharmaco-thérapeutiques, des seuils d'évolution du nombre de visites a pour but de limiter la promotion, « qui contribue

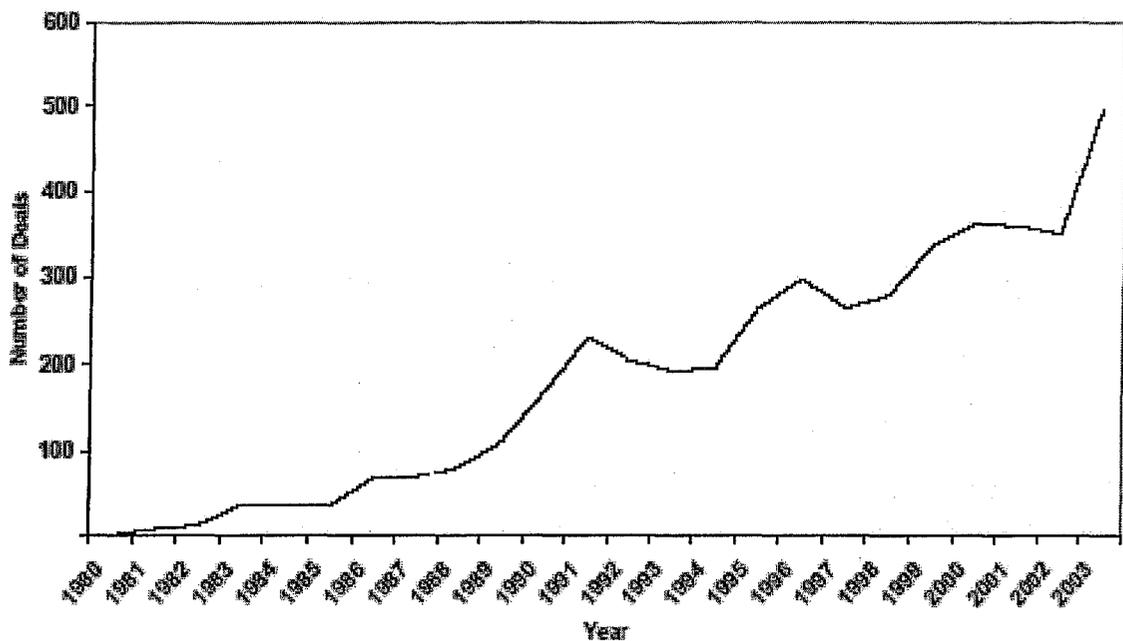
indéniablement, même si ce n'est pas la seule explication, à la forte consommation de médicaments par les Français » .[15]

L'industrie du médicament en France [16] est une industrie dont les prix sont, pour la plupart, administrés, une industrie qui supporte des taxes spécifiques, divers prélèvements sur ses activités (dont parfois la non-déductibilité les assimilent à de véritables amendes) ainsi que de ristournes sur le chiffre d'affaires. En outre, la publicité des médicaments, voire la simple information médicale, sont lourdement taxées. Cette situation et ces prélèvements successifs ainsi que la remise en question fréquente des critères de remboursement ont des effets pervers sur toute forme d'initiative et de compétitivité.

### **1.1.9 De nouvelles stratégies industrielles**

L'industrie pharmaceutique doit adopter de nouvelles stratégies pour faire face aux nouveaux défis du secteur de la santé.

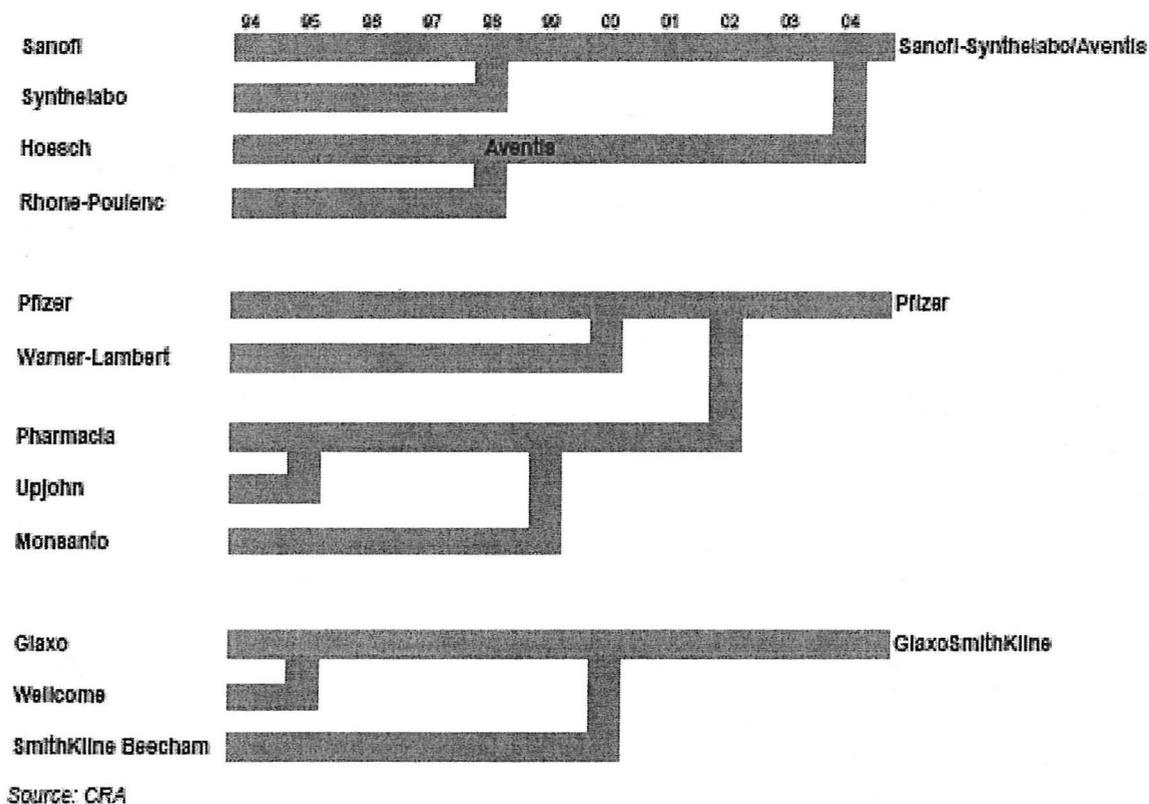
L'internationalisation a toujours constitué un des principaux enjeux pour les groupes pharmaceutiques. Comme en témoignent les récentes fusions-acquisitions, la dernière opération d'ampleur, en datant de 2007, est l'acquisition du groupe Shering pharma par Bayer et la naissance de Bayer Shering pharma qui devient le 5<sup>ème</sup> groupe pharmaceutique mondial. Le secteur voit s'amorcer un mouvement de rapprochement des groupes. La figure 4 ci-dessous permet d'illustrer ce phénomène de concentration.



Source: CRA Analysis using Thompson Financial Data. This excludes equity carve-outs, exchange offers and open market repurchases. The date is the announcement date.

**Figure 4 : Nombre total de fusions/acquisitions au sein de l'industrie pharmaceutique entre 1980 et 2003**

Lorsque l'on s'intéresse à la genèse des trois premiers groupes pharmaceutiques mondiaux, il apparaît que ces groupes résultent de l'intégration d'un certain nombre d'autres compagnies. La figure 5 présente la séquence de fusions / acquisitions au sein des 3 sociétés Sanofi-Aventis, Pfizer et GlaxoSmithKline.



Source : Charles River Associates, Innovation in the pharmaceutical sector. novembre 2004

**Figure 5 :** Séquences de fusions/acquisitions des trois plus grands groupes pharmaceutiques

Les motivations stratégiques des fusions / acquisitions sont de différents ordres :

- préserver ou renforcer des positions sur des marchés stratégiques (classes thérapeutiques/pays),
- augmenter leurs parts de marché et pénétrer les marchés majeurs (Amérique du Nord, Japon, Europe),

- élargir leur portefeuille de produits pour diversifier les risques,
- assurer le renouvellement du pipeline de produits en développement et augmenter les budgets de recherche et le développement,
- élargir leur réseau de vente / distribution pour dynamiser les ventes,
- dégager des économies d'échelle sur l'ensemble des activités.

Dans un environnement complexe et évolutif, [17] la stratégie d'intégration à travers des fusions /acquisitions permet à l'entreprise de supprimer des sources d'incertitude.

- Avec l'internationalisation, l'innovation constitue le deuxième principal enjeu pour les groupes pharmaceutiques. La recherche et le développement couvrent l'ensemble des étapes qui vont de l'isolement de la molécule jusqu'à la mise à disposition sur le marché. Il se passe en moyenne quatorze ans entre la découverte de l'action pharmacologique d'une molécule et la mise sur le marché du médicament. Face aux contraintes de compétitivité du marché des médicaments, une nouvelle approche de la recherche et du développement s'avère nécessaire.

Tout d'abord, les laboratoires pharmaceutiques vont chercher à développer des molécules à fort potentiel thérapeutique. [18]La R&D n'est plus considérée uniquement comme un problème scientifique, mais doit également faire face à des contraintes économiques accrues. Il est considéré qu'une molécule apporte un retour sur investissement à un laboratoire si le niveau des ventes est de l'ordre de 500 millions de dollars.

En conséquence, les recherches se concentreront sur certaines classes thérapeutiques ou la demande a été identifiée comme forte ou la satisfaction des

thérapeutiques actuellement proposée et faible : principalement dans le système nerveux central avec une prééminence pour la maladie d'Alzheimer, l'oncologie, l'asthme, les anti-infectieux (la nouvelle résistance des bactéries relance la recherche dans ce domaine), le diabète est aussi très étudié, et en général tout ce qui touche au vieillissement de la population (l'ostéoporose, l'arthrite rhumatoïde).

La classe thérapeutique des médicaments cardiovasculaires reste toujours en bonne place, bien que le marché soit mature, les médicaments de cette catégorie restent un peu les « vaches à lait » des sociétés. A l'opposé, certaines maladies sont délaissées par les sociétés, comme la mucoviscidose (problème des maladies orphelines). A ces grandes maladies, s'ajoutent maintenant d'autres pathologies, comme l'impuissance, l'obésité, mais aussi la calvitie ou les rides par exemple nécessitant des médicaments dits de confort. Un aspect nouveau des médicaments se développe suite à la poussée consumériste dans ces domaines.

Par ailleurs, les laboratoires pharmaceutiques vont chercher à mettre sur le marché 2 ou 3 molécules par an pour garantir une croissance de leur chiffre d'affaires. Aussi, les laboratoires pharmaceutiques vont chercher à avoir un grand nombre de molécules en développement, pour compenser l'investissement en recherche et développement de molécules dont le niveau de ventes est estimé est inférieur à 1 milliard de dollars.

Pour atteindre ces objectifs, les groupes pharmaceutiques ont recours à différents moyens internes et externes [18].

Moyens internes :

- le renforcement des investissements en R&D, qui peut s'accompagner de l'expansion et/ou de la restructuration voire la délocalisation de ses centres de R&D.
- le raccourcissement du cycle de la R&D. Pour parvenir à réduire la durée du cycle de R&D, une nouvelle approche de l'organisation de la R&D et de l'enregistrement s'avère une piste intéressante.

Ainsi, plutôt que d'enchaîner successivement les étapes, ce qui peut prendre 10 à 15 ans jusqu'à la mise sur le marché de la nouvelle molécule, certaines phases s'effectuent de plus en plus en parallèle. La durée du cycle peut varier alors de 6 à 9 ans. L'utilisation des Nouvelles Technologies de l'Information et de la Communication NTIC (ex : bases de données, Internet...) permet de raccourcir les délais de mise sur le marché des nouveaux médicaments à plusieurs niveaux : au niveau des essais cliniques, le recrutement plus rapide des patients, des médecins investigateurs et la transmission des données recueillies ; au niveau de l'enregistrement, la construction du dossier d'AMM au fur et à mesure que les rapports des études sont disponibles. La gestion de l'information par les NTIC ne permet pas de réduire les coûts, mais elle fait gagner du temps de l'ordre de 4 à 6 mois pour la phase III qui dure 3 à 5 ans.

## Moyens externes

Enfin, malgré les investissements réalisés à l'intérieur de chaque société, la recherche se tourne en plus vers l'extérieur, en passant des contrats avec de sociétés externes ou en passant des accords de licence de molécules en cours de développement. Ainsi, le nombre d'accords (ou alliances) de R&D s'est excessivement développé depuis les années 1995, la recherche ne pouvant plus être performante si elle reste au sein du laboratoire. Aujourd'hui la part externalisée de la R&D représente près de 30% du budget de recherche et développement des dix plus grands groupes mondiaux, contre 4% en 1994. Il est vrai aussi que l'idée du partenariat a changé, il est vu comme un enrichissement et non plus comme un constat d'échec et la perte d'expertise interne et de savoir-faire.

On constate d'ailleurs que les accords (ou alliances) concernent en premier lieu les nouvelles technologies et des classes thérapeutiques spécialisées.

Mais il est nécessaire dans ce cadre d'avoir un rapport de force suffisant permettant justement les accords. Pour obtenir la licence d'un tiers, la grande entreprise devra être un partenaire de choix intéressant, pour prendre des parts de marché le plus rapidement possible. La qualité de sa force de vente, son savoir-faire marketing, son talent à obtenir une AMM, un bon prix, sont autant d'éléments qui entrent en compte pour obtenir la licence d'une molécule.

Les alliances [17] permettent d'atteindre des objectifs analogues aux fusions / acquisitions sans perdre son autonomie stratégique du fait de la réversibilité du procédé. Elles permettent donc de « voir venir » pour, éventuellement, se diriger ultérieurement vers une solution plus définitive (retrait ou fusion) en meilleure connaissance de cause.

Désormais, chaque entreprise gère l'allocation de ses ressources, en pondérant entre les solutions suivantes : faire soi-même de la R&D ou entrer en partenariat ou acquérir une société. L'avantage concurrentiel repose sur la façon dont les partenaires travaillent les uns avec les autres et de plus en plus, sur la façon dont ils travaillent avec des compétences extérieures à l'entreprise. La logique de flexibilité et de réduction des coûts s'impose comme un impératif stratégique prioritaire.

## **1.2 Un secteur encadré**

Un médicament ne peut être commercialisé que s'il a une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par une autorité compétente (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ou Afssaps en France ou commission européennes après avis de l'Agence Européenne pour l'évaluation des médicaments ou « European Agency for the Evaluation of Medicinal Products » EMEA en Europe) à la suite d'études assurant la qualité, la sécurité et l'intérêt thérapeutique du produit. Le dossier d'admission au remboursement est examiné par la Commission de Transparence et les conditions de ce remboursement par l'Assurance maladie (UNCAM). La fixation du prix du médicament est déterminé par le Comité économique

du médicament (CEPS). Tout au long de sa commercialisation, le médicament est l'objet d'un suivi des effets indésirables qui surviennent lors de son utilisation. Enfin, les messages publicitaires adressés par les industriels du médicament aux professionnels de santé ou au grand public sont l'objet d'un contrôle par les autorités de santé en vue d'assurer le bon usage du médicament conformément à son AMM.

La genèse du médicament s'inscrit dans un environnement réglementé comme l'illustre la figure 7.

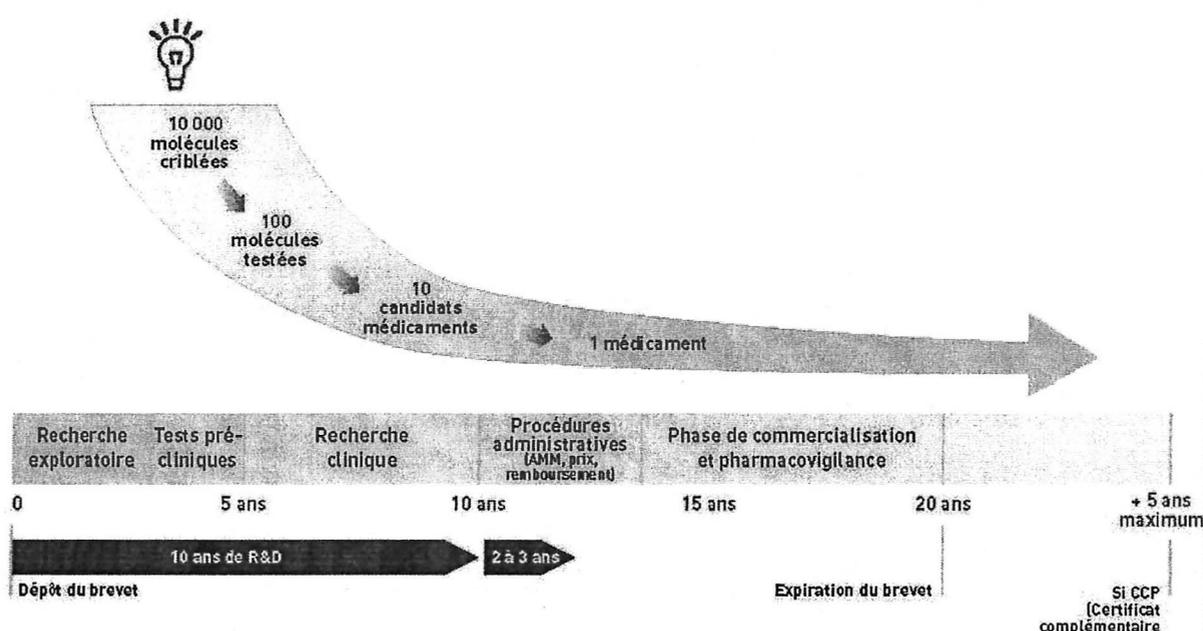


Figure 7 : Genèse du médicament. Source : Leem 2007

### 1.2.1 La définition du médicament

Dans le contexte évolutif actuel, le médicament est une notion d'autant plus complexe de part sa dualité, à la fois produit de consommation, comme nous venons de le voir dans la présentation du secteur pharmaceutique, et bien de santé, comme nous allons l'envisager dès lors. Le médicament est donc au coeur de 2 logiques différentes :

logique marchande d'un côté, et logique de Santé Publique de l'autre. Cette dualité justifie la mise en place d'un cadre réglementaire fixant les exigences minimales requises auxquelles doit répondre le médicament.

Ainsi, le médicament est encadré par un ensemble de règles visant à assurer la protection de la Santé Publique.

Art. L.5111-1 du code la Santé Publique (CSP) :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique;

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle

d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament. »

La définition générale du médicament posée par l'article L.5111-1 du CSP s'inspire de la définition communautaire posée par la Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Cette révision de la définition générale du médicament permet de différencier plus clairement les médicaments des dispositifs médicaux .En pratique, à cette définition législative s'ajoute un certain nombre d'exigences réglementaires complémentaires : les substances ou compositions candidates doivent apporter la preuve scientifique de leur qualité, leur efficacité et de leur innocuité pour obtenir leur Autorisation de Mise sur le Marché et acquérir le statut de médicament.

**Référentiel :**

**France :** Art. L.5111-1 et suivants du code la Santé Publique

**Europe :** Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Nouveau cadre législatif européen du médicament

Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Mise en application au 30 octobre 2005.

## **1.2.2 Les essais pré cliniques et cliniques**

Pour apporter la preuve scientifique que les substances ou compositions sont efficaces et sûres, la molécule isolée doit faire l'objet de nombreux tests réalisés dans un premier temps sur l'animal (expérimentation animale ou études pré-cliniques) avant d'être testée sur l'homme (essais cliniques).

La réalisation de ces études (pré-cliniques et cliniques) est encadrée par un dispositif législatif, réglementaire (règles et contrôles concernant la méthodologie) et éthique.

### ***Les essais pré-cliniques***

Ils sont de trois types :

- la pharmacologie expérimentale : des essais d'efficacité sont réalisés sur des systèmes moléculaires inertes, sur des cellules et cultures et enfin sur l'animal. Le nouveau produit est identifié.
- la toxicologie : ces études évaluent la toxicité potentielle des futurs médicaments.
- la pharmacocinétique / métabolisme du médicament : ces études portent sur des propriétés pharmaceutiques de la molécule telles que l'absorption, le métabolisme, la distribution, l'élimination. Mais elles permettent aussi de prouver les propriétés pharmacologiques.

Les études pré-cliniques s'étendent sur deux à trois ans. Si les résultats sont positifs, le médicament entre en phase d'essais cliniques sur l'homme.

## ***Les essais cliniques***

Ils se décomposent en quatre phases réalisées en milieu hospitalier ou en cabinet médical sous la responsabilité des médecins investigateurs et selon les bonnes pratiques cliniques.

- Les essais de phase 1 : tolérance ou innocuité. Des quantités croissantes de la nouvelle molécule sont administrées à des volontaires sains, sous surveillance étroite. Cette phase permet d'évaluer les grandes lignes de tolérance du produit et de son activité pharmacologique dose dépendant.
  
- Les essais de phase 2 : Efficacité du produit sur de petites populations et recherche de dose. Cette phase se déroule chez un petit nombre de patients hospitalisés. Il s'agit ici de définir la dose optimale, c'est-à-dire celle pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur pour le moins d'effets secondaires.
  
- Les essais de phase 3 : études « pivot » du dossier d'AMM. Dans les conditions aussi proches que possibles des conditions habituelles d'utilisation des médicaments, l'efficacité et la sécurité sont étudiées de façon comparative au traitement de référence ou à un placebo. Ceci est vérifié sur un groupe de malades. Précautions d'emploi et risque d'interactions avec d'autres produits sont identifiés.  
La durée de ces études est généralement estimée à environ sept ans, suite à quoi une demande d'AMM est déposée aux autorités de santé.  
Toutefois, les essais cliniques ne s'arrêtent pas avec l'AMM mais se poursuivent tout au long de la commercialisation du produit qui entre dès lors dans un programme

d'études de phase IV (post-AMM). Ces études sont réalisées dans des conditions proches des conditions réelles d'utilisation.

Elles peuvent répondre à différents objectifs : données de pharmaco-épidémiologie, données de pharmaco-économie, données de pharmacovigilance. Ces études sont, pour la plupart, désormais intégrées dans le plan de gestion du risque du médicament.

L'évaluation des essais cliniques portant sur les médicaments

En France, le régime juridique des recherches biomédicales, incluant les essais cliniques portant sur les médicaments, vient d'être modifié.

En effet, la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain a imposé la transposition en droit interne d'un certain nombre de dispositions modifiant le régime juridique des essais cliniques en France régi par la loi n°88-1138 dite « Huriet- Sérusclat modifiée »

Pendant ce délai nécessaire à la mise en application des articles du décret et la publication des arrêtés, les mesures transitoires proposées par l'Afssaps, et maintenant par les Comités de Protection des Personnes (CPP), ont permis aux promoteurs qui le souhaiteraient, de mener, dans le cadre de la phase pilote, les essais cliniques de médicaments selon des modalités proches de celles prévues par la directive.

La loi « Huriet- Sérusclat modifiée », relative à la politique de santé publique n°2004-806, modifie substantiellement les prérogatives de l'Afssaps et des comités en charge de la protection des personnes [19] définies en 1988 par les sénateurs Huriet et Sérusclat d'une part, la mise en place et le suivi par le promoteur des recherches biomédicales d'autre part. Les changements significatifs qui ont été apportés sont les suivants :

\* Le champ d'application de la loi est redéfini : il exclut les recherches dans lesquelles les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle sans aucune procédure supplémentaire de diagnostic et de surveillance (l'évaluation des pratiques professionnelles). L'article L. 1121-1 2ème alinéa précise : « les dispositions du présent titre ne s'appliquent pas [...] aux recherches visant à évaluer les soins courants [...] ». ».

\* La composition des comités (Comité de Protection des Personnes, CPP c'est à dire Comité de Protection des Personnes est modifiée. Il est désormais prévu dans la loi d'inclure dans les comités des personnes issues d'associations « agréées » de malades ou d'usagers qui viendront en complément ou en sus de l'actuelle catégorie de personnes qualifiées dans le domaine social. Il est par ailleurs envisagé de réduire le nombre de comités en France.

\* Le promoteur est désormais l'interlocuteur des comités, alors qu'auparavant c'étaient le médecin investigateur coordonnateur. Il prend l'initiative de la recherche biomédicale, il en assure la gestion et garantit son financement. Les relations entre le comité et le promoteur vont donc changer.

\* Passage du régime de la déclaration à celui de l'autorisation préalable. Le promoteur devra obtenir une autorisation préalable de l'autorité compétente avant de commencer tout essai. Pour garantir la rapidité de décision, des délais stricts ont été prévus (projet de décret et arrêtés sont attendus). L'autorité compétente (l'Assaps pour le médicament) et les comités pourront analyser en parallèle les dossiers. Les comités ne sont plus consultatifs et, en cas de contestation, le promoteur peut demander au ministre de désigner un autre comité pour un deuxième avis. La responsabilité juridique des comités est garantie par le ministre.

\* Suppression des deux catégories de recherche « avec » et « sans » bénéfice individuel direct.

Cette classification en deux types de recherche avait l'avantage de poser la question du bénéfice pour les personnes impliquées dans une recherche sans préjuger de l'analyse du risque inhérent à toute recherche sur l'homme. L'analyse de la balance bénéfice/risque sera maintenant le critère principal d'évaluation des recherches cliniques par les comités. La suppression de cette distinction a aussi pour conséquence une généralisation à toutes les recherches de certaines dispositions spécifiques des recherches sans bénéfice individuel direct. Ces dispositions sont les suivantes :

Le promoteur a la possibilité d'indemniser les participants en fonction des risques et des contraintes, sauf certaines catégories de personnes (mineurs, personnes protégées par exemple) (Article L. 1121-11 du CSP).

- Les participants à une recherche doivent obligatoirement être affiliés à un régime de sécurité sociale (Article L. 1121-10 du CSP).
- Un examen médical préalable adapté à la recherche est obligatoire (Article L. 1121-11 du CSP).
- L'assurance du promoteur doit prévoir, le cas échéant, une indemnisation des participants à un préjudice ; la charge de la preuve restant au promoteur (Article L. 1121-10 du CSP).

Référentiel :

□ France :

- Loi n°2002-203 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, publiée au Journal Officiel du 5 mars 2002.
- Bonnes Pratiques Cliniques : Articles R.5118 du CSP.
- Loi Informatique et Libertés : Loi 78-17 du 6 janvier 1978 relatives à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la Loi n° 2006-64 du 23 janvier 2006 (Journal officiel du 24 janvier 2006) relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et le projet de loi relatif à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère informatique.
- Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (LOSP), publiée au Journal Officiel du 11 août 2004 (articles 88 à 97), et entrée en vigueur le 12 août 2004, modifiant a loi n°88-1138 dite « Loi Huriet-Sérusclat ».
- Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 publiée au Journal Officiel du 27 avril 2006 modifiant le chapitre 1er du titre II du livre 1er de la première partie du CSP relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires). Les dispositions du décret seront applicables environ 4 mois après sa publication.

- Circulaire DGS/SD1C/2005/123 du 7 mars 2005 relative à l'entrée en vigueur des dispositions, relatives aux recherches biomédicales issues de la loi 2004-806 du 9 août 2004, relative à la santé publique.

□ Europe :

- Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

- Des recommandations élaborées par la Commission européenne en vue d'une harmonisation au sein des Etats membres des procédures de déroulement des essais cliniques. Elles comprennent :

□ « Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial » (octobre 2005).

□ « Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use » (avril 2004).

□ « Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use » (avril 2004).

□ « Detailed guidance on the European clinical trials database (EUDRACT Database) » (avril 2004).

□ « Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (Eudravigilance - Clinical Trial Module) » (avril 2004).

- Directive 2003/94/CE de la Commission 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, qui remplace la directive 91/356/CEE établissant les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain.

- Annexe 13 du guide communautaire Volume 4 des bonnes pratiques de fabrication, adoptée en juillet 2003 par la Commission européenne

### **1.2.3 L'Autorisation de Mise sur le Marché et les procédures d'enregistrement**

Pour être commercialisé, tout médicament doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), délivrée par les autorités compétentes européennes ou nationales que sont la commission européenne après avis de l'Agence Européenne des médicaments (EMA) et l'Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Les demandeurs d'AMM déposent auprès de ces autorités un dossier au format harmonisé au niveau international dit « CTD » (Common Technical Document) qui sera évalué selon des critères de santé publique qui sont la qualité, la sécurité, et l'intérêt thérapeutique dans le but de mesurer, a priori, le rapport bénéfice / risque du médicament.

Ces critères scientifiques de santé publique sont définis de manière générale dans différentes directives européennes ainsi que par des notes explicatives. Ces notes

explicatives sont élaborées sous l'égide de la Commission européenne ou sous celle de l'Agence Européenne des médicaments.

Certaines de ces notes explicatives sont considérées comme internationales car elles sont rédigées par un ensemble de pays représentant les 3 parties du monde que sont les Etats-Unis, le Japon et l'Europe, et ce au sein des Conférences Internationales d'Harmonisation (ICH). Ainsi, il existe deux corpus scientifiques : un corpus européen et un corpus international. A la différence des directives, lois et règlements, les notes explicatives n'ont pas de valeur contraignante au sens juridique.

Presque une décennie après l'adoption du règlement (CEE) n°2309/93, l'évaluation du fonctionnement des procédures d'autorisation de mise sur le marché, conformément aux dispositions de l'article 71 du règlement (CEE) n°2309/93 a fait apparaître la nécessité de réviser les systèmes existants.

#### Les procédures d'enregistrement :

Trois types de procédures de demande d'AMM existent : les procédures communautaires utilisées lorsque le médicament est destiné à plusieurs Etats membres de la l'Union européenne, et la procédure nationale destinée aux médicaments qui ne sont pas commercialisés dans plus d'un Etat membre.

#### Procédure communautaire :

Depuis 1965, un long travail d'harmonisation des législations pharmaceutiques des pays de l'Union européenne a abouti à l'élaboration de nouvelles procédures d'octroi d'AMM pour l'enregistrement des médicaments.

L'accès au marché communautaire est, depuis le 1er janvier 1998, soumis soit à la procédure centralisée (définie dans le règlement (CEE) du Conseil 726/2004), soit à la procédure de reconnaissance mutuelle soit à la procédure décentralisée. Leur utilisation se généralise car depuis le 1er janvier 1998, l'enregistrement d'un médicament international (dans plus d'un pays de l'Union européenne) doit obligatoirement passer par l'une ou l'autre de ces trois procédures :

— La procédure centralisée (obligatoire pour les produits issus des biotechnologies, optionnelle pour les nouvelles substances actives) : le laboratoire dépose son dossier de demande d'enregistrement à l'Agence Européenne des médicaments (EMA) dont le siège est à Londres. Le dossier est évalué par le Comité des Médicaments à usage Humain (ou CHMP) qui rend son avis. S'il est favorable, il est entériné par la Commission européenne qui octroie l'AMM (valable pour tous les pays membres de l'Union Européenne).

Pour obtenir une autorisation de mise sur le marché d'un médicament qui ne relève pas de cette procédure centralisée, le demandeur se soumet à l'une des deux procédures prévues par la présente sous-section : (Décret n°2007-1932 du 26 décembre 2007 - art. 2 du JORF n°0303 du 30 décembre 2007)

— Soit la procédure de reconnaissance mutuelle lorsqu'une autorisation de mise sur le marché a déjà été délivrée pour ce médicament dans un de ces Etats ; les autorités compétentes des autres Etats membres doivent se mettre d'accord pour donner un avis favorable (ou non) à la reconnaissance de cette première AMM. Dans le cas favorable, chaque Etat membre délivre ensuite une AMM nationale.

— Soit la procédure décentralisée si le médicament n'est autorisé dans aucun d'entre eux.

Toute demande introduite en application de l'une de ces procédures comporte la liste des Etats concernés ainsi qu'une attestation certifiant que les dossiers déposés dans chacun de ces Etats sont identiques.

□ Procédure nationale :

Ce type de procédure est de moins en moins utilisé puisqu'il ne s'applique plus qu'aux demandes de mise sur le marché limitées au territoire national.

Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché est établi selon le modèle européen et doit être conforme au code communautaire défini par la directive 2001/83. Ce dossier est déposé par le demandeur/laboratoire pharmaceutique à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

La Commission d'AMM a pour rôle d'évaluer le rapport bénéfice / risque du médicament.

Notion de bénéfice / risque : La directive 2001/83/CE définit les notions suivantes — le terme «risque lié à l'utilisation du médicament» est défini à l'article 1er, point 28), premier tiret, de la directive 2001/83/CE comme «tout risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament» (ou tout risque d'effets indésirables sur l'environnement);

— le terme «rapport bénéfice/risque» est défini à l'article 1er, point 28) a), de cette directive, comme «l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard du risque tel que défini au point 28), premier tiret».

Dans le cadre de l'article 29, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE de Mars 2006 on entend par: «risque»: la probabilité qu'un événement se produise;

Donc, d'une part, le bénéfice correspond au gain pour un individu ou une population. Il s'agit donc des effets bénéfiques liés à l'utilisation d'un médicament pour la prévention, le traitement ou le diagnostic d'une maladie. D'autre part, le risque se définit comme la probabilité que les effets négatifs auxquels sont exposés les individus utilisant un médicament (effets secondaires ou indésirables) se produisent. D'où la notion de bénéfice/risque, le risque d'effets secondaires d'un médicament ne devant pas excéder les bénéfices attendus, dans les conditions normales d'utilisation. Cette notion de bénéfice / risque se construit tout au long de la recherche et le développement, puis lors de la constitution du dossier d'AMM où elle est évaluée en France par la Commission d'AMM et les groupes de travail. Elle se surveille, après la commercialisation, via la pharmacovigilance, qui met en évidence des signaux lors de l'exposition au médicament en conditions réelles d'utilisation, et les études post-AMM. Cette notion de rapport bénéfice / risque n'a trouvé droit de cité dans la législation pharmaceutique que depuis la révision communautaire de 2004.

Cette importante réforme de la réglementation communautaire a entraîné une refonte, tant de la procédure centralisée que de la procédure de reconnaissance mutuelle. Poursuivant son objectif d'harmonisation des législations des Etats membres afin d'atteindre un niveau élevé de protection de la santé publique, ces procédures d'AMM

révisées doivent permettre d'évaluer le rapport bénéfice / risque de tout médicament, aussi bien lors de sa mise sur le marché qu'au moment du renouvellement de l'autorisation et à chaque étape que l'autorité compétente juge appropriée.

Les principaux changements apportés par la révision de la législation pharmaceutique européenne sont les suivants :

- Au niveau de la procédure centralisée (date d'entrée en vigueur : 20 novembre 2005).

L'application obligatoire aux produits mentionnés à l'annexe du règlement (CE) n°726/2004, à savoir :

Les médicaments de haute technologie et de biotechnologie.

Les substances actives nouvelles (c'est-à-dire celles n'ayant pas fait l'objet d'une autorisation

dans la Communauté européenne à la date d'entrée en vigueur du règlement) dont l'indication thérapeutique est le traitement des affections suivantes : syndrome d'immunodéficience acquise, cancer, maladie dégénérative, diabète, et à compter du 20 mai 2008 les maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires, maladies virales.

Les médicaments orphelins.

L'AMM sous des circonstances exceptionnelles : cette procédure existait déjà. Elle est maintenue et renforcée. Quand des données complètes de sécurité et d'efficacité ne peuvent être fournies, le CHMP doit systématiquement évaluer la possibilité d'adopter un avis sous circonstances exceptionnelles. Des mesures d'obligations spécifiques à fournir par le demandeur sont destinées à donner des informations sur la sécurité d'utilisation et sur l'efficacité, mais ne convertiront en théorie jamais cette autorisation en une AMM

« standard ».

- La procédure d'évaluation accélérée : le demandeur d'AMM peut demander une évaluation et une prise de décision accélérées (150 jours au lieu de 210 jours). Cette demande doit se justifier par un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et en particulier du point de vue de l'innovation thérapeutique. Le comité scientifique de l'EMA (CHMP) accepte ou refuse la demande, les raisons officielles d'acceptation ou de refus sont publiées dans le rapport du CHMP.
- L'AMM conditionnelle : elle conduit à délivrer une AMM aux médicaments répondant à un besoin thérapeutique non satisfait, avec un rapport bénéfice / risque apparaissant favorable sur la base de résultats préliminaires issus d'un plan de développement clinique complet. L'AMM ne doit pas rester conditionnel. Elle est renouvelée annuellement, et doit évoluer vers une AMM « standard » quand les données complètes auront été fournies.
- L'usage compassionnel : c'est la mise à disposition d'un médicament à un groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, ces patients ne pouvant pas être traités de façon satisfaisante par un médicament autorisé. Le médicament concerné doit soit avoir fait l'objet d'une demande d'AMM, soit être en cours d'essais cliniques.
- L'usage compassionnel versus AMM sous circonstances exceptionnelles : le niveau de preuves nécessaire pour supporter une opinion sur l'usage compassionnel d'un médicament est moins élevé que celui requis pour une AMM sous circonstances exceptionnelles. Les hypothèses émises pour une demande d'usage compassionnel ne nécessitent pas de confirmation.

□ La définition des médicaments biologiques similaires : une adaptation des règles relatives aux médicaments génériques a été nécessaire et a conduit à l'introduction dans la directive 2004/27/CE Art. 10 de la définition des médicaments biologiques similaires, qui ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment de différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence. Lors de la demande d'AMM d'un médicament biologique similaire, via la procédure centralisée (obligatoire cf. médicaments biologiques), l'évaluation porte notamment sur la comparabilité au niveau de la qualité pharmaceutique du médicament biologique par rapport au médicament biologique similaire. Le type et la quantité de données non-cliniques et cliniques seront évalués au cas par cas.

Au niveau de la procédure de reconnaissance mutuelle :

- Cette procédure est obligatoire dès lors que l'on est hors de la procédure centralisée ainsi que lorsqu'il existe une AMM dans un Etat membre de l'Union européenne et que l'on souhaite demander une AMM dans plus d'un Etat membre.
- Sur la base du groupe de travail informel MRFG (« Mutual Recognition Facilitating Group ») en charge de la facilitation de la procédure reconnaissance mutuelle, il a été décidé de formaliser ce groupe qui est désormais appelé comité de coordination CMD(h) (« Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures (Human) »).

### Création de la procédure décentralisée :

- Cette procédure est obligatoire dès lors que l'on est hors de la procédure centralisée ainsi que lorsqu'il n'existe pas encore d'AMM dans aucun des Etats membres de l'Union européenne et que l'on souhaite demander une AMM dans plus d'un Etat membre.
- Cette procédure a été créée sur la base de la constatation faite sur la procédure de reconnaissance mutuelle : un grand nombre de retraits observés, un relatif faible nombre d'arbitrage déclenchés (pas de discussion des questions majeures de santé publique), un manque d'harmonisation des RCP des produits princeps.
- Le CMD(h) sera également le comité de coordination en charge d'encadrer cette procédure.
  
- Les principales différences par rapport à la procédure de reconnaissance mutuelle (PRM) sont :
  - o Une harmonisation de l'information produit dans son entier : Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), notice et étiquetage ;
  
  - o Un délai pour l'octroi de l'AMM : plus court (entre 135 et 300 jours versus 420 jours au mieux pour le PRM en comptant 210 jours pour l'AMM nationale) ;
  
  - o Une phase d'octroi de l'AMM nationale : 30 jours (un grand défi pour l'Afssaps) ;

o Arbitrage : il passera par le CMD(h) avant le CHMP. Par ailleurs, on peut demander l'octroi de l'AMM dans les Etats membres concernés qui ont approuvé le rapport d'évaluation de l'Etat membre de référence (RMS), sans préjudice des résultats de l'arbitrage. Tous les Etats membres peuvent participer à la discussion (même ceux dans lesquels aucune demande d'AMM n'a été faite). Dans ce cas, le RMS fournit une information minimum (rapport d'évaluation final, RCP, notice, étiquetage).

o Retraits : toujours possibles. Toutefois, après la phase de 120 jours, toute objection majeure non résolue amène à l'arbitrage au CMD(h) et devra être résolue même en cas de retrait de la demande dans l'Etat ayant posé l'objection.

Plan de gestion du risque :

Quand on développe un produit en vue d'une AMM, il a été évalué pendant une dizaine d'année mais, par définition, n'a jamais été utilisé sur une population générale. On ne connaît pas ses effets indésirables imprédictibles, ni ses interactions avec d'autres médicaments ou certaines susceptibilités génétiques. Par nature, l'industriel prend donc un risque de développement. La grande question est de faire reconnaître ce risque de développement. Si le risque est mesuré, et si les décideurs disposent de données, ils peuvent gérer la situation. En l'absence d'information, le moindre soupçon peut donner lieu à des réactions imprévues ou se traduire en crises.

S'inscrivant dans une démarche communautaire visant à renforcer les dispositifs de surveillance en matière de sécurité d'emploi des médicaments, le plan de gestion du risque constitue un élément nouveau du dossier d'AMM, dans les situations justifiant une surveillance renforcée, en particulier lorsque la demande d'AMM concerne :

- une nouvelle substance active ;

- un médicament générique si un problème de sécurité d'emploi a été identifié avec le produit princeps,
- un médicament biologique similaire,
- tout produit ayant subi des changements significatifs (nouveau dosage, voie d'administration, procédé de fabrication, nouvelle indication) ou pour lequel un problème est suspecté avec un médicament de la même classe,
- un médicament dont l'utilisation est susceptible d'être large au vu de l'indication.

Il peut se définir comme un processus global et permanent de minimisation des risques tout au long de la vie d'un produit afin d'optimiser son rapport bénéfice / risque. Il nécessite la mise en place d'un système de gestion du risque, c'est-à-dire un ensemble de mesures de pharmacovigilance, d'information et d'éducation des professionnels de santé ou des patients, ainsi que de contrôle d'utilisation du médicament pour mieux maîtriser la sécurité d'emploi et le bon usage. Ces mesures sont destinées à identifier pro-activement, caractériser, prévenir ou minimiser les risques liés à l'utilisation des médicaments incluant la communication sur le risque et l'évaluation des mesures prises.

Référentiel :

Français :

- Articles L. 5121-8 du CSP et suivants.
- Articles R. 5121-21 du CSP et suivants.
- Décrets n°2005-156 du 18 février 2005 relatif aux modifications d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et modifiant le code de la Santé publique, paru au Journal Officiel n°45 du 23 février 2005.

- Arrêté du 07 mars 2005 portant application de l'article R. 5121-41-2 du CSP et relatif aux modifications de mises sur le marché, paru au Journal Officiel n°71 du 25 mars 2005.

□ Europe :

- Ancien cadre législatif/réglementaire européen du médicament :

\* Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (incluant les médicaments à base de plantes), qui rassemble les dispositions des Directives antérieures (Directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE amendées par la Directive 93/39/CEE).

\* Règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui

concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (1), et notamment son article 70, paragraphe 2,

\* Règlement (CE) No 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004

\* Règles gouvernant les produits de santé dans l'Union Européenne – EudraLex  
Collection – Volume

## 1.2.4 Le remboursement et le prix

Un médicament, pour être pris en charge par l'assurance maladie lorsqu'il est prescrit en ville, doit posséder une AMM (en dehors des ATU), et en application du code de la sécurité sociale, doit être inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables. L'inscription, la détermination du taux de remboursement et des conditions de prise en charge résultent d'un arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, après avis de la Commission de la Transparence placée auprès de la Haute Autorité de Santé. La figure 8 constitue une représentation schématique de ce process remboursement et prix.

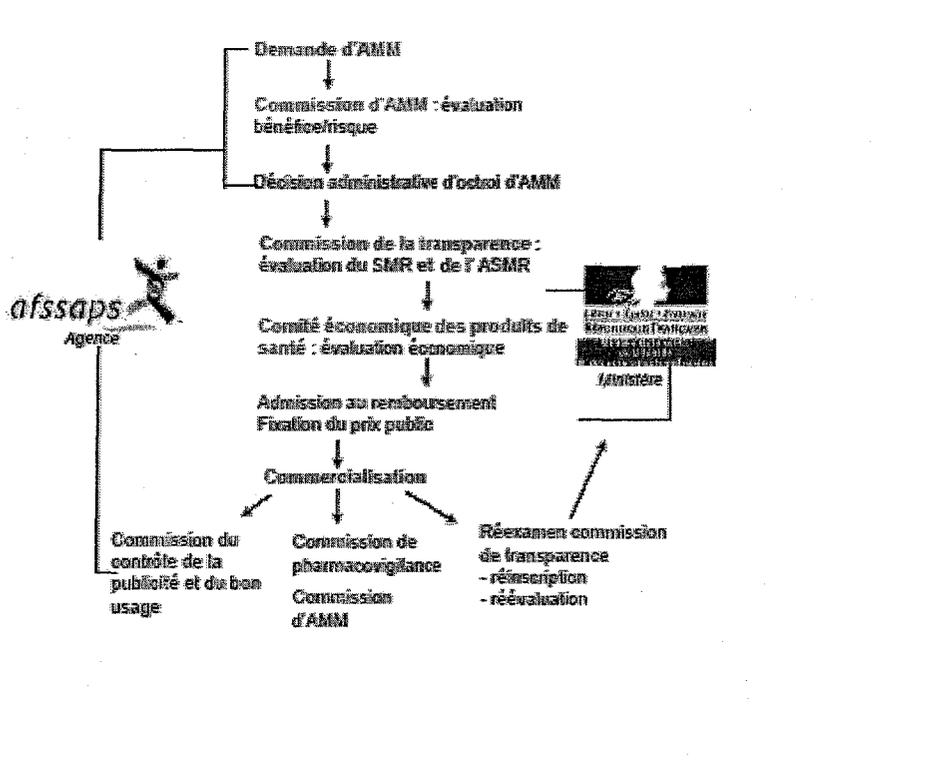


Figure 8 : Etapes et instances compétentes

depuis la demande d'AMM du médicament jusqu'à sa commercialisation. HAS 2007

### *a. Admission au remboursement*

La loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie a modifié la donne en ce qui concerne les remboursements des médicaments.

Dans le cadre du rapport du Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance Maladie, daté du 23 janvier 2004, a été soulignée la nécessité de « structurer » davantage le fonctionnement du système de soins, d'éprouver la qualité et l'utilité de ce que l'on rembourse et d'entrer dans des démarches exigeantes d'évaluation des pratiques et d'accréditation. La création de la Haute Autorité de Santé par les pouvoirs publics (article 35 de la loi de réforme de l'assurance maladie ensuite codifiée dans les articles L.161-37 à 46 du code de la sécurité sociale) fait suite à ces recommandations.

La Haute Autorité de Santé, autorité publique indépendante à caractère scientifique dotée de la personnalité morale, a pour objectif d'évaluer l'utilité médicale de l'ensemble des actes médicaux, prestations et produits de santé pris en charge par l'Assurance maladie, et de promouvoir la qualité des pratiques dans notre système de santé.

Mise en place en janvier 2005, la Haute Autorité de Santé reprend des fonctions exercées jusqu'à présent par la Commission de Transparence, la Commission d'évaluation des produits et prestations, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de santé (ANAES) et le Fonds pour la promotion de l'information médicale et médico-économique (FOPIM).

Parmi les 5 missions de la Haute Autorité de Santé, notons qu'elle émet un avis sur l'inscription des médicaments sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L.

162-17 dans les conditions prévues aux articles R. 163-18 et suivants du code de la sécurité sociale.

### *b. La Commission de Transparence*

La Commission de la Transparence, commission de la Haute Autorité de Santé (article L. 5123-3 du CSP) est une instance scientifique composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie (article R. 163-15 du CSS). Elle évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables.

La Commission de la Transparence a notamment pour mission de fournir aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, un avis sur l'intérêt d'un médicament, en le comparant aux médicaments existants en vue de son remboursement. Elle évalue les spécialités pour lesquelles une inscription, valable 5 ans (article 5. 163-2 du CSS), sur la liste des spécialités remboursables ou un agrément aux collectivités publiques sont demandés (articles L.162-17 du CSS et L. 5123-2 du CSP).

Pour soutenir sa demande, le laboratoire dépose un dossier qui est examiné par les membres de la Commission avec le soutien du Service Evaluation des Médicaments de la Direction Evaluation des Actes et Produits de Santé de la Haute Autorité de santé, et le recours, en tant que de besoin, à des rapporteurs externes.

L'analyse des données médicales, pharmaceutiques (et économiques) des molécules constitue la base des avis scientifiques rendus par la Commission de Transparence.

Ces avis ne préjugent pas des décisions des ministres en terme de remboursement.

L'avis comporte notamment :

- l'appréciation du Service Médical Rendu (SMR) ou Service Médical attendu (SMA)
- l'appréciation du bon usage du médicament,
- une comparaison du médicament avec ceux de la classe thérapeutique de référence,
- l'appréciation de l'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) ou Service Médical attendu (SMA) apportée par le médicament par rapport à ses comparateurs,
- une recommandation d'inscription ou non sur la liste des spécialités remboursables ou agréées aux collectivités publiques et de taux de remboursement en fonction du SMR ou du SMA.
- lors du renouvellement d'inscription (article R. 163-4 du CSS), la réévaluation du SMR.

SMR (Service Médical Rendu) défini à l'article R.163-3 du CSS :

Le SMR ou le SMA apprécié distinctement pour chaque indication, est un critère qui prend en compte plusieurs aspects :

- la gravité de la pathologie ;
- les données propres au médicament lui-même dans une indication donnée :
  - efficacité et effets indésirables,
  - place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles,
  - son intérêt pour la santé publique.

En fonction de l'appréciation de ces aspects, 5 niveaux de SMR ou SMA ont été définis :

- SMR ou SMA majeur ou important,

- SMR ou SMA modéré ou faible mais justifiant le remboursement,
- SMR ou SMA insuffisant pour justifier la prise en charge par la collectivité.

Le niveau de SMR ou SMA participe à la détermination du taux de remboursement.

Concernant la terminologie « SMR ou SMA insuffisant », issue d'un décret de 1999, un prochain décret, actuellement en préparation, aboutira à l'éradication du terme « insuffisant », qui est aujourd'hui abusivement assimilé à « inefficace » et lèvera ainsi l'ambiguïté.

Le SMR ou SMA d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps et son évaluation se modifier, notamment lorsque des données nouvelles sont disponibles, ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent.

L'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) a été introduite à l'article L. 162-16-4 du CSS et découle de l'article R.163-3 du CSS :

L'ASMR ou l'ASMA vise à apprécier l'« Amélioration du Service Médical Rendu ou Attendu » par un médicament par comparaison aux autres médicaments déjà commercialisés dans la même classe médicamenteuse ; appréciation déterminée distinctement pour chacune des indications thérapeutiques pour la population la plus à même de bénéficier du médicament.

La loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie vient modifier l'appréciation de l'ASMR puisque désormais l'évaluation du médicament se fait en le comparant non seulement aux autres spécialités mais aussi aux autres stratégies thérapeutiques. Il s'agit là d'une innovation essentielle apportée par la réforme de l'assurance maladie.

Il existe 5 niveaux d'ASMR ou d'ASMA :

- I : progrès thérapeutique majeur,
- II : amélioration important en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables,
- III : amélioration modérée en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables,
- IV : amélioration mineure en terme d'acceptabilité, de commodité d'emploi, d'observance,
- V : absence d'amélioration.

Pour les produits très innovants (ASMR ou ASMA I, II et III), une procédure de « dépôt de prix » a été instaurée en 2003 afin d'accélérer considérablement l'accès au remboursement pour ces produits (Article L.162- 17-6 du CSS).

L'Intérêt de Santé Publique ( article R.163-3 du code de la sécurité sociale vise à étudier l'impact d'un médicament sur la santé des populations et la santé publique .

L'évaluation de l'ISP tient compte de :

- l'impact direct sur l'état de santé de la population en termes de mortalité, morbidité, qualité de vie ;
- l'impact indirect du médicament sur le système de santé, à savoir :
  - le besoin thérapeutique : est-il déjà couvert par des stratégies thérapeutiques médicamenteuses et/ou non médicamenteuses ?
  - quel est l'impact sur l'utilisation des services de santé ?
  - le bénéfice attendu dépend-il de l'organisation des soins ?

- la population traitée en condition réelle de soin, devant se superposer autant que faire se peut à la population cible.

En d'autres termes, l'ISP constitue une approche de l'intérêt en pratique réelle.

Les conclusions de l'évaluation sont de deux ordres. La Commission statue en premier sur l'absence ou l'existence de l'impact du médicament en termes de Santé Publique. Dans un deuxième temps, en cas d'impact en termes de Santé Publique, elle le qualifie (faible, modéré, important).

La réforme de l'assurance maladie s'est concrétisée par la création de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), officiellement installée le 8 novembre 2004 par le ministre de la Santé. Avec la Haute autorité de santé et l'union des organismes complémentaires, l'UNCAM est un des piliers majeurs de la nouvelle gouvernance de l'assurance maladie. Ainsi, la participation de l'assuré est désormais fixée par décision de l'UNCAM (article L. 322-2 du CSS).

Les Ministères chargés de la Sécurité Sociale, de la Santé et de la Solidarité procèdent, par arrêté, à l'inscription du produit sur la liste positive des spécialités remboursables (article L.612-17 CSS).

### *c. Fixation du prix des médicaments admis au remboursement*

Le CEPS, Comité Economique des Produits de Santé qui est destinataire des avis de la commission de transparence, est responsable de la fixation du prix des médicaments et des tarifs des dispositifs médicaux remboursables (Article L. 162-17-3 du CSS). Il contribue à l'élaboration de la politique économique du médicament et des

dispositifs médicaux en assurant le respect de l'objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM).

C'est une instance placée auprès des ministres chargés de l'économie, de la santé et de la sécurité sociale.

Y siègent avec droit de vote, outre un président et un vice-président, des représentants des quatre administrations (direction générale de la santé, direction de la sécurité sociale, direction générale des entreprises, DGCCRF), trois représentants des régimes obligatoires d'assurance maladie et un représentant des assureurs complémentaires. Y siègent également, à titre consultatif, un représentant de la direction des hôpitaux et de l'organisation des soins, et un représentant du ministère de la recherche (article D. 162-2-1 du CSS).

Des prix fixés par convention (articles L. 162-16-4 et L. 162-17-4 du CSS)

Le CEPS fixe les prix par convention avec les entreprises, ces conventions devant s'inscrire à la fois dans une convention plus générale – dite « accord cadre » conclue pour quatre ans entre le CEPS et le syndicat de l'industrie pharmaceutique (Leem) - et se conformer aux orientations que les ministres donnent au CEPS tous les ans.

L'accord cadre et les orientations des ministres au CEPS portent sur le niveau de prix, les modalités particulières de fixation des prix et le calcul des remises de fin d'année que les laboratoires pharmaceutiques doivent à l'assurance maladie en cas de dépassement des volumes prévisionnels de vente des médicaments.

A défaut d'accord avec l'entreprise, le CEPS peut fixer de façon unilatérale le prix du médicament.

La France donne ainsi un exemple achevé de contrôle administratif des prix.

## Référentiel

### France :

- Articles L. 161-37 à 46 du code de la sécurité sociale (CSS).
- Article L. 162-16-4 du CSS.
- Article L. 162-17-3 et suivants du CSS.
- Article L. 322-2 du CSS.
- Décret n° 2004-1139 du 26 octobre 2004 publié au JO du 27 octobre 2004 relatif à la Haute Autorité de Santé.
- Décret n°2004-1398 du 23 décembre 2004 publié au JO du 26 décembre 2004 relatif aux médicaments remboursables par l'assurance maladie.
- Articles R. 161-71 à 75 du CSS.
- Article R. 162-17 du CSS.
- Article R. 163-2 et suivants du CSS.
- Articles L. 5123-2 et L. 5123-3 du CSP.
- Accord-Cadre Etat Leem 2003-2006 du 13/06/2003.
- Avis de la Commission de Transparence, consultables sur le site Internet de la HAS (<http://www.has-sante.fr>).
- Loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie du JORF n°276 du 27 novembre 2004
- Ordonnance 96-345 et 96-346 relative au financement de la sécurité sociale JO 25.04.96

### Europe :

- Directive Transparence 89/105/CEE. Journal officiel n° L 040 du 11/02/1989

- Communication de la Commission concernant la compatibilité avec l'article 30 du traité CEE des mesures de prix prises par les Etats Membres en matière de contrôle des prix et de remboursement des médicaments (JOCE C310 du 04/12/1986).

## 1.2.5 La pharmacovigilance

### *a. Champs d'application*

Article R. 5121-150 du CSP

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation :

- des médicaments et produits à usage humain
- des insecticides et acaricides destinés à être appliqués sur l'homme
- et des contraceptifs

(Art. L. 1211-1, L. 1261-2, L. 5111-1, alinéa 2, L. 5111-2, L. 5121-1 à L. 5121-3 et L. 5136-1 du code de la santé publique.)

Les médicaments dérivés du sang représentent un cas particulier que nous n'aborderons pas.

La pharmacovigilance comporte :

- le signalement des effets indésirables mentionnés à l'article R. 5121-150 du CSP et le recueil des informations les concernant ;

- l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention. Ces informations doivent être analysées en prenant en compte les données disponibles concernant la vente, la délivrance et les pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et produits ;

- la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150 du CSP.

L'exercice de la pharmacovigilance peut nécessiter la recherche et l'analyse des données contenues dans le dossier préclinique d'expérimentation animale ou dans le dossier des essais cliniques d'un médicament ou produit, ainsi que des informations relatives à sa fabrication et à sa conservation ; il tient compte également de toute information disponible sur les cas d'abus de médicaments ou produits pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices, sans préjudice des compétences du système national d'évaluation de la pharmacodépendance.

La pharmacovigilance s'exerce d'après l'article R. 5121-152 du CSP sur :

- pour les médicaments et produits devant faire l'objet de l'autorisation de mise sur le marché (prévue à l'article L. 5121-8), après la délivrance de cette autorisation ;
- pour les médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié (mentionnés à l'article L. 5121-12), après la délivrance de l'autorisation temporaire d'utilisation ;
- pour les médicaments homéopathiques (mentionnés à l'article L. 5121-13), après l'enregistrement prévu par cet article ;

- pour les acaricides et insecticides destinés à être appliqué sur l'homme (mentionnés à l'article L. 5136-1), après la délivrance de l'autorisation prévue par cet article ;
- pour les autres produits mentionnés à l'article L. 5121-1 (notamment les préparations hospitalières magistrales et officinales) après leur délivrance ;
- pour les allergènes préparés spécialement pour un seul individu mentionnés à l'article L. 4211-6, après la délivrance de l'autorisation prévue par cet article.

***b. Le fonctionnement de la pharmacovigilance :***

Il est institué un système national de pharmacovigilance.

Ce système comprend :

- l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
- la Commission nationale de pharmacovigilance, mentionnée à l'article R. 5121-159 du CSP, et son comité technique, prévu à l'article R. 5121-164 du CSP ;
- les centres régionaux de pharmacovigilance mentionnés à l'article R. 5121-167 du CSP ;
- les membres des professions de santé et les entreprises ou organismes mentionnés aux articles R. 5121-170 du CSP à R. 5121-17 du CSP 7, ainsi que les pharmacies à usage intérieur mentionnées à l'article L. 5126-1 du CSP.

Les responsables de la mise sur le marché d'un médicament sont soumis à certaines exigences réglementaires :

- Concernant le responsable de la mise sur le marché :
  - Il doit avoir à sa disposition au sein de l'entreprise sur le territoire national de façon

permanente et continue une personne responsable de la pharmacovigilance (dénommée « responsable de la pharmacovigilance »).

Il doit assurer une formation appropriée aux personnels de pharmacovigilance et à toute autre personne concernée, notamment les visiteurs médicaux.

Il communique immédiatement à l'Afssaps toute interdiction, restriction d'utilisation, fait nouveau, action engagée pour des raisons de pharmacovigilance, ainsi que tout projet de communication lié à ces mesures, dans un objectif de validation préalable ;

Il coopère avec l'Afssaps et les CRPV, notamment dans le cadre des enquêtes de pharmacovigilance.

Il informe les professionnels de santé et le public sur l'utilisation et la sécurité d'emploi des médicaments.

- Concernant le responsable de pharmacovigilance :

Il mène à bien l'ensemble des missions incombant à la pharmacovigilance et assure la gestion des données de pharmacovigilance.

Il est soumis à des obligations de déclaration à l'Afssaps pour :

o les effets indésirables survenus dans les conditions normales d'emploi ou lors d'un mésusage ;

o les effets indésirables résultant d'un surdosage ou d'un abus ;

o les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) ;

o les informations sur les études de sécurité après octroi d'une AMM.

## Organisation européenne de pharmacovigilance

Conformément à l'Article R. 5121-157, l'Afssaps informe l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) et les autres Etats membres de la Communauté européenne, notamment au moyen du réseau informatique européen de pharmacovigilance (EudraVigilance) mis en place par l'EMA, ainsi que l'entreprise ou l'organisme exploitant le médicament concerné de tout effet indésirable grave susceptible d'être dû au médicament, qui lui a été déclaré ou notifié.

### Référentiel :

#### □ France :

- Article R. 5121-150 à 180 du CSP
- Décret n°2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code (JO du 08 août 2004)
- Décret n°2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance (JO du 31 janvier 2004)
- Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (JO du 26 mai 2005).
- Avis aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché relatif à l'actualisation de la méthode d'imputation des effets inattendus ou toxiques des médicaments à utiliser dans le cadre de la déclaration obligatoire prévue à l'article R.5144-9 du CSP. Bulletin Officiel du Ministère des affaires sociales et de la solidarité nationale n°84/50 – janvier 1985.

□ Europe :

- Directive 2000/38/CE du 5 juin 2000.

- Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

- Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments.

- Volume 9 « Pharmacovigilance of medicinal products products for human use and of veteriany medicinal products » (The rules governing medicinal products in the European Union – Mars 2007 ).

- Addendum to ICH E2C : « Clinical Safety Data Management Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs » (CPMP/ICH/467/02 – 20 February 2003);

- ICH E2D : « Note for Guidance on Definitions and Standards for Expedited Reporting »  
(CPMP/ICH/3945/03 – 20 November 2003)

## 2 Deuxième Partie :

### Comment les génériques bousculent ce circuit économique

#### 2.1 Généralités :

##### 2.1.1 Définition du générique

« Le mot générique recouvre toute catégorie d'individus, de produits, d'espèces animales, présentant des caractéristiques communes mais en aucun cas ne convient à un individu, à un produit, à un animal en particulier. » (Petit Robert)

La définition actuelle est donnée par l'article L 5121-1 5° du nouveau code de la Santé Publique : on entend par **spécialité générique** d'une spécialité de référence « celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ».

Le générique est donc une copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendus possibles par le passage du ou des brevets couvrant le médicament, dans le domaine public (*Garnier Delamare*).

Les spécialités génériques doivent avoir un nom commercial constitué, soit par la dénomination commune (nom de la molécule) assortie d'une marque ou du nom du fabricant, soit par une dénomination de fantaisie suivie du suffixe spécifique « Gé » identifiant la nature générique de la spécialité. Décret n° 2003-548 du 19 juin 2003 JORF n°146 du CSP.

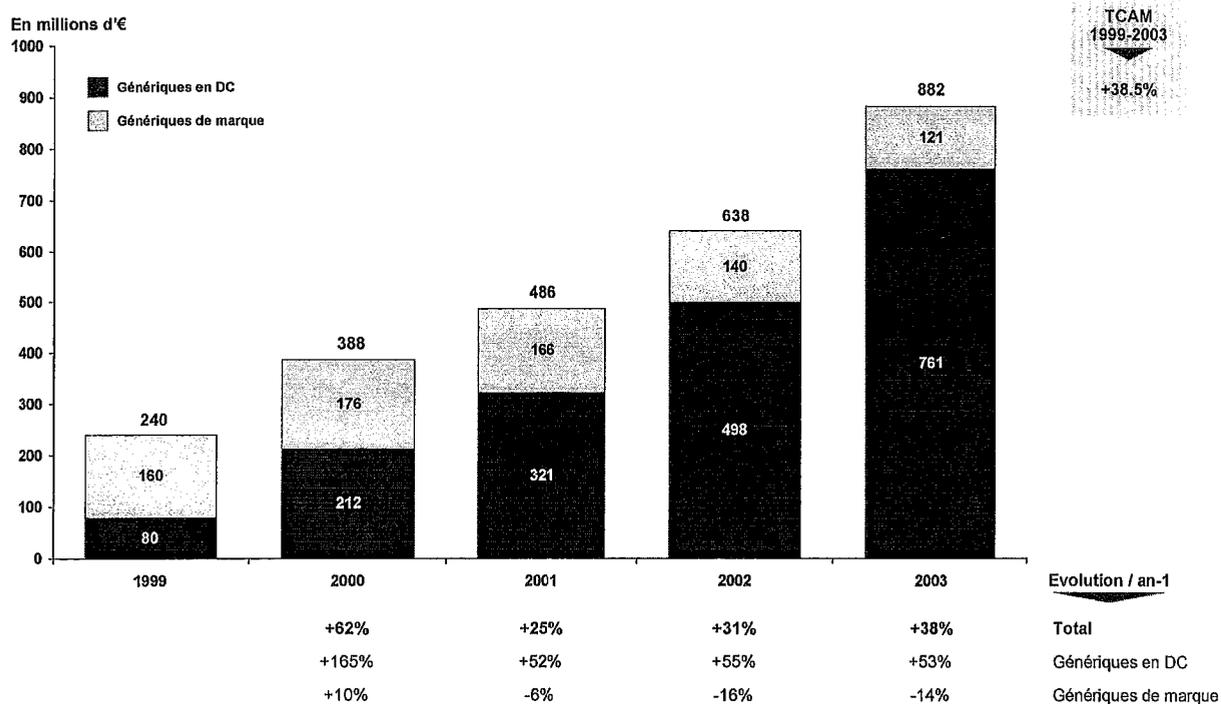
### **2.1.2 Le marché des médicaments génériques en France depuis 2000**

Le marché des génériques est longtemps resté marginal et ne représentait qu'à peine 2% du volume des médicaments de l'industrie en 1996.

L'année 1997 a marqué une première accélération, plutôt timide avec le Décret du 13 mars 1997, qui établit le Répertoire des médicaments génériques. Mais c'est depuis 1999 que l'accélération est la plus forte, du fait notamment de l'accord du droit de substitution aux pharmaciens d'officine par le Décret du 11 juin 1999, marquant une réelle volonté politique de développer le médicament générique.

En effet, le marché des médicaments génériques substituables a connu entre 1999 et 2003 un taux de croissance annuel moyen de +38.5% en valeur alors que celui du marché pharmaceutique total n'était que de 5.3% sur la même période (cf. graphe1).

Graph 1. Evolution du marché générique en France depuis 1999



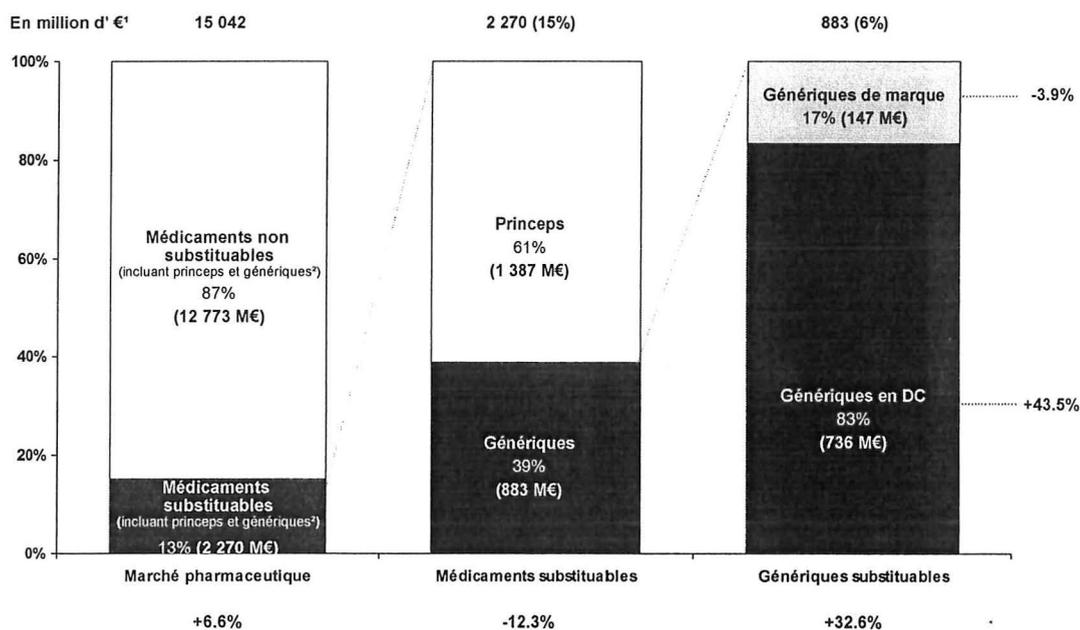
Cette forte croissance résulte principalement de trois composantes :

- Le développement de la pratique de la substitution des médicaments princeps par les médicaments génériques en officine,
- La multiplication des lancements de nouveaux génériques par les génériqueurs qui étoffent leur catalogue de produits au fur et à mesure de l'élargissement du Répertoire à de nouveaux groupes génériques,
- L'impact positif, bien que timide, de l'accord entre les médecins généralistes et la CNAM concernant la prescription en dénomination commune (DC), mis en place en juin 2002.

Le marché des médicaments génériques substituables représente actuellement en France, en valeur, 6% du marché pharmaceutique total et 39% de celui médicaments substituables.

La croissance de ce marché est portée par la croissance des génériques en dénomination commune (DC), qui continuent de renforcer leur position dominante (83% des médicaments substituables ; cf. graphe 2).

Graph 2. Composition du marché pharmaceutique français



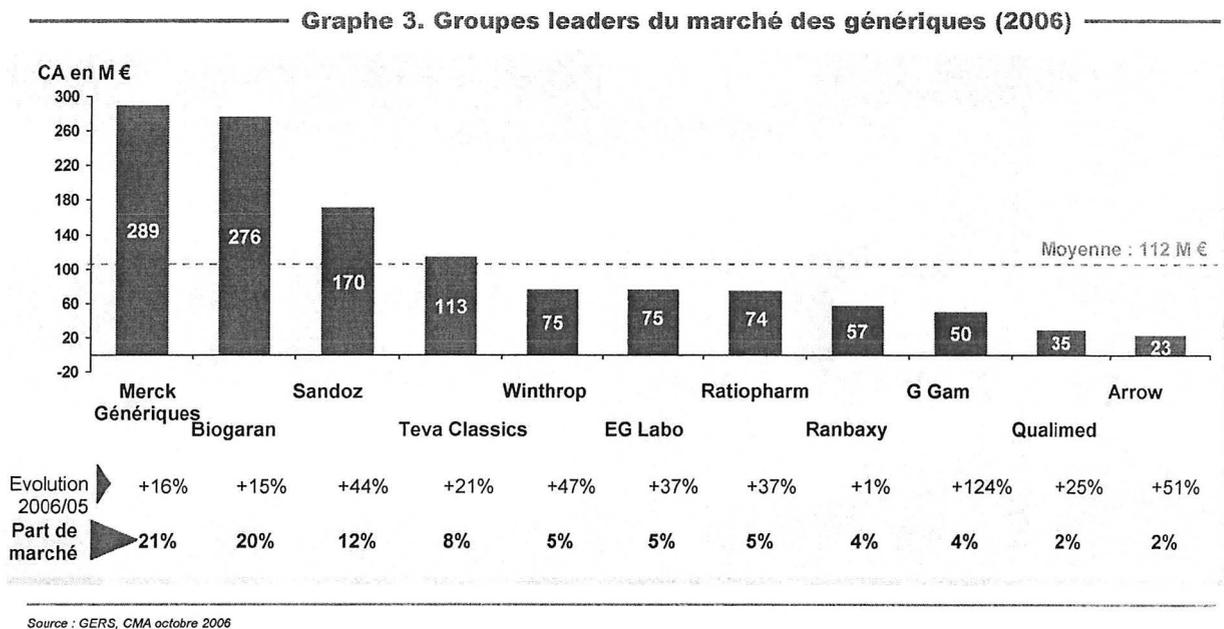
Source: GERS (en CMA à fév. 2004)

\* PFHT - † Non inscrits au répertoire de l'AFSSAPS

### 2.1.3 Les principaux acteurs

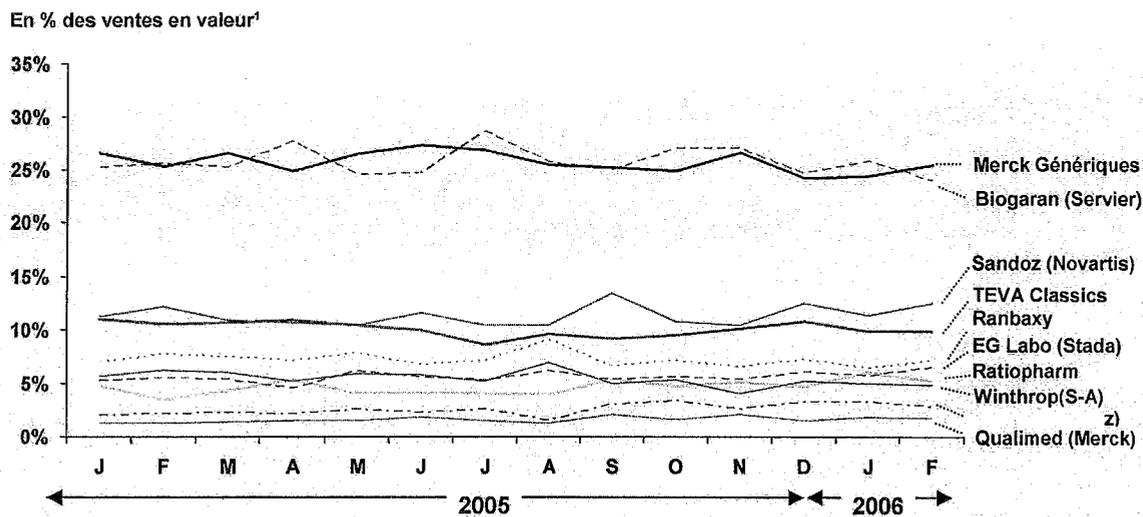
Contrairement aux autres principaux marchés génériques mondiaux (Etats-Unis, Allemagne, Royaume-Uni...), le marché français est largement dominé par des laboratoires filiales de groupes de R&D (cf. graphe 3).

Cette situation s'explique par une particularité politico-réglementaire en France, où les pouvoirs publics ont fortement encouragé le développement d'une offre de génériques à partir du milieu des années 1990, en faisant pression sur certains grands groupes pharmaceutiques.



Les parts de marché respectives des différents acteurs montrent une grande stabilité, malgré la forte croissance du marché des génériques (cf. graphe 4).

Graph 4 : Evolution des parts de marché des 10 premiers génériqueurs en France



Source: GERS 2006

#### 2.1.4 Les enjeux pour les laboratoires princeps

Le droit de substitution octroyé aux pharmaciens en 1999 a donné les moyens aux génériques de devenir une véritable menace pour les ventes des princeps tombés dans le domaine public. La croissance des ventes de médicaments génériques se traduit mécaniquement par le déclin des spécialités de référence : leurs ventes en valeur ont connu une décroissance moyenne de -7.8% par an, entre 1999 et 2004. La potentialisation de cette menace générique, a donc conduit au **développement par les laboratoires princeps de tactiques « anti-génériques »**, dont le but est de limiter au maximum l'érosion des ventes de leurs princeps non protégés.

### 2.1.5 Les tactiques « anti-génériques »

Les tactiques mises en place sont diverses. Elles consistent tout d'abord en une **surprotection des produits** par des droits de propriété industrielle, par le biais de brevets et de marques. Cette protection permet d'optimiser la durée de l'exclusivité commerciale en repoussant l'échéance et l'arrivée des génériques.

Aussi, il est possible d'**agir auprès des acteurs de santé** :

- En incitant les médecins à prescrire des produits protégés afin de limiter l'exposition à la concurrence des génériques,
- En limitant la substitution, soit par le biais d'avantages commerciaux proposés aux pharmaciens, soit en favorisant le refus du patient.

Ensuite, la perte de profit et de chiffre d'affaires peut être limitée **en se rémunérant grâce aux génériques** : certains laboratoires ont choisi de commercialiser leur propre générique, voire de développer une filiale générique ; d'autres se rémunèrent sur la vente du principe actif ou du produit fini aux génériqueurs.

De plus, **modifier le prix du produit** peut permettre de remettre en cause l'avantage économique du générique, ou au contraire de creuser l'écart et ainsi d'optimiser les profits.

De même, un laboratoire peut choisir, si cela est possible, de **modifier le statut d'un produit**, en demandant son retrait des listes de remboursement et en le transférant vers le marché OTC où la concurrence des génériques est encore faible.

Enfin, nous verrons, à travers le cas de la Cétirizine (ZYRTEC), comment différentes tactiques peuvent se combiner pour constituer la défense d'une franchise contre l'arrivée des génériques.

L'étude des différentes tactiques employées et de leur évolution nous permettra ainsi de déterminer comment ces dernières ont été impactées par l'évolution du contexte réglementaire depuis 1999.

## **2.2 OPTIMISER LA PROTECTION DU MEDICAMENT**

### **2.2.1 Les droits de propriété industrielle et intellectuelle**

#### **2.2.1.1 Les brevets**

##### *a. Principe du brevet*

Le brevet est un titre permettant à l'inventeur, pendant une période temporaire, d'interdire à tout tiers non autorisé d'utiliser son invention à des fins de fabrication et/ou de commercialisation

La brevetabilité d'un médicament repose sur trois conditions :

- L'invention doit être nouvelle,
- L'invention doit être inventive,
- Une application industrielle doit être possible.

Les spécialités pharmaceutiques peuvent être protégées par des brevets couvrant :

- Le principe actif, ses différentes structures chimiques et ses récepteurs,
- Le mode de synthèse,
- La formulation galénique,
- Le mode d'administration du médicament,

- Les procédés de fabrication,
- Les intermédiaires, les sels réactionnels, les métabolites actifs.

Le détenteur du brevet bénéficie d'une période d'exclusivité de 20 ans à compter du dépôt de sa demande. Cependant, dans le cas du médicament, la durée effective d'exploitation commerciale du brevet est estimée en moyenne à 10 ans, du fait des délais de mise au point du produit, de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et de fixation du prix.

La maîtrise de la rédaction des brevets est capitale pour les grands laboratoires, car la moindre faille est en général rapidement détectée et exploitée par les génériqueurs, voire par les laboratoires princeps concurrents. C'est ainsi que le laboratoire CHIESI a pu profiter d'une faille dans le brevet de l'antidépresseur de GSK, DEROXAT (chlorhydrate de paroxétine), et commercialiser un mésylate de paroxétine sous le nom de DIVARIUS.

En France, l'INPI (Institut National de la Propriété Intellectuelle) délivre un brevet national, valable uniquement sur le territoire français. Le brevet européen, entré en vigueur en 1978 est un brevet délivré par l'OEB (Office Européen des Brevets). Il se scinde en un faisceau de brevets nationaux qui doivent être validés dans les pays désignés lors du dépôt.

### ***b. La tactique de la multiplication des brevets***

La protection par les brevets est l'outil majeur pour contrer l'arrivée des génériques. La multiplication des brevets, ainsi que leur échelonnement dans le temps, permettent aux laboratoires princeps de rendre plus complexe l'identification des brevets valides par les génériqueurs potentiels et de retarder leur entrée sur le marché.

Afin d'allonger le cycle de vie de leur produit, les laboratoires commercialisant une spécialité princeps « hypersegmentent » souvent leur gamme en lançant, pendant la période d'exclusivité commerciale, plusieurs dosages, et des formes galéniques dont les procédés de fabrication sont brevetés.

Ces lancements permettent :

- De transférer progressivement les ventes vers des versions plus récentes brevetées, en rendant obsolètes les formes initiales (celles qui tombent en premier dans le domaine public),
- D'élever les barrières à l'entrée des génériques, car, d'une part, des formes galéniques plus complexes à copier induisent des coûts de délais d'enregistrement supplémentaires (bioéquivalence plus longue à démontrer) et, d'autre part, la multiplication des présentations oblige les génériqueurs à multiplier les dossiers d'enregistrement.

Il est dans l'intérêt des laboratoires princeps d'étendre au maximum la protection de leurs innovations. Ces derniers cherchent alors à développer différentes

formulations ou modes d'administration brevetables car présentant des améliorations sur le plan galénique : des formes à libération modifiée, des formes sèches micronisées ou encore des modes de délivrance innovants.

Toutefois, les laboratoires n'ont aucun recours contre un concurrent qui pourrait, après expiration du brevet du principe actif, mettre au point des modes de fabrication ou des formulations innovantes.

C'est le cas de Merck Génériques qui a lancé une version micronisée du fénofibrate à partir d'un brevet de micronisation qui lui est propre.

### *c. Les certificats complémentaires de protection (CCP)*

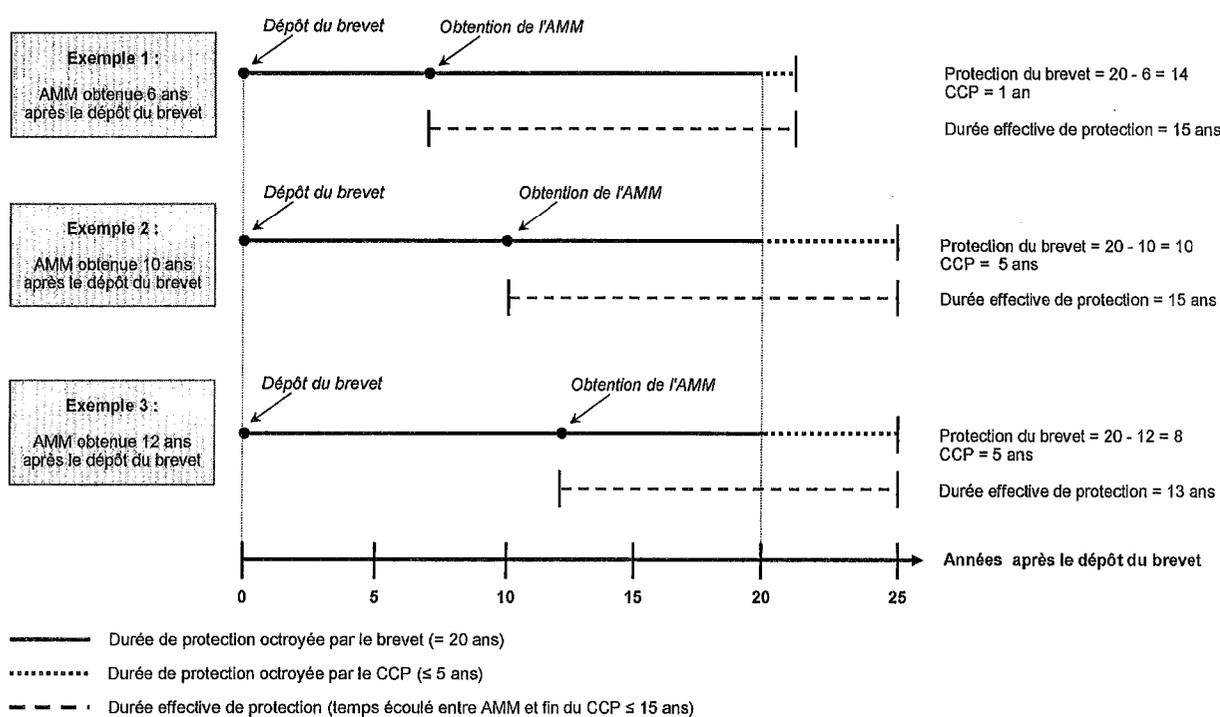
Afin de tenir compte du raccourcissement de la période d'exclusivité commerciale, la France a adopté, à l'instar des Etats-Unis et du Japon, des dispositions législatives visant à créer un certificat complémentaire de protection qui furent reprise au niveau communautaire.

Ce titre est régi par le règlement communautaire du 18 juin 1992 pour des médicaments ayant donné lieu à une autorisation de mise sur le marché et étant protégés par un brevet en vigueur, dans des conditions uniformes pour tous les Etats membres de l'Union européenne.

Entré en vigueur en janvier 1993, le CCP est destiné à compenser l'allongement des délais entre le dépôt du brevet et la mise sur le marché (cf.1.1).

Le CCP octroie une protection supplémentaire d'une durée pouvant aller jusqu'à 5 ans, dans la limite de 15 ans après l'obtention de l'AMM (cf. figure 1). (article L.611-2 du Code de Propriété Industrielle).

Figure 1. Principes du CCP



Source: Eurostat

Il n'est possible d'obtenir qu'un seul CCP par principe actif, et la date d'obtention d'AMM prise en compte correspond à la première AMM obtenue dans l'Union Européenne pour le principe actif, ce qui est parfois difficile à vérifier. Le détenteur du brevet dispose d'un délai de 6 mois après obtention de l'AMM pour déposer une demande de CCP.

Les CCP revêtent une importance fondamentale pour l'industrie pharmaceutique car, dans de nombreux cas, c'est pendant cette période de protection complémentaire que le médicament génère le plus de profits.

### **2.2.1.2 Les marques**

Une marque est un titre de propriété industrielle pouvant être indéfiniment renouvelé tous les 10 ans. Elle confère à son titulaire le droit d'interdire toute reproduction ou imitation de la marque pour des produits ou services similaires.

La marque peut être nationale, elle est alors déposée et enregistrée à l'INPI ; ou communautaire, déposée et enregistrée auprès de l'Office d'Harmonisation dans le Marché Intérieur (OHMI), elle porte alors sur tout le territoire de l'Union.

Le droit des marques peut protéger l'appellation commerciale, la couleur, ou la forme du médicament, ou les trois en tant que « marque tridimensionnelle ».

En effet, l'ensemble « nom+couleur+forme » constitue l'identité du produit, à laquelle les patients s'attachent (en particulier dans les traitements chroniques ou chez les personnes âgées), d'où l'intérêt pour les laboratoires de les protéger.

En cas de protection valide, le génériqueur est alors contraint de développer une forme galénique différente.

### **2.2.2 La protection des données pré-cliniques et cliniques de l'AMM**

#### Principe

L'obtention d'une AMM auprès des agences d'enregistrement (AFSSAPS ou EMEA), ainsi que la reconnaissance de l'élargissement des indications d'un produit requièrent la communication des données pré-cliniques et cliniques issues des essais réalisés.

En France, pendant 10 ans après l'obtention de l'AMM, ces données sont tenues secrètes, ne peuvent être publiées, il est interdit à un tiers d'y faire référence c'est la confidentialité des données et la mise en application de ce qui est appelé secret professionnel.

La protection des données de l'AMM est, après le brevet, l'arme réglementaire la plus puissante à la disposition des laboratoires innovants à l'encontre des laboratoires génériques. En effet, un des avantages conférés aux laboratoires génériques pour la mise sur le marché de leurs produits est la possibilité d'avoir accès à la procédure abrégée de demande d'AMM qui les dispense de fournir les résultats des essais pré-cliniques et cliniques apportant la preuve de la qualité, sécurité et efficacité de leurs produits. Seuls les résultats de bioéquivalence avec la spécialité de référence sont requis, ce qui constitue une économie de temps et d'argent substantielle.

L'accès à cette procédure abrégée suppose toutefois que l'autorité de contrôle puisse se référer aux données fournies par le laboratoire princeps lors de la demande d'AMM de leur spécialité. L'accès à ces données ne sera donc possible que si la spécialité de référence est ou a été commercialisée sur le territoire français, et y est autorisée depuis au moins 10 ans (sauf accord du laboratoire princeps).

En effet, la question se pose de savoir si la protection de 10 ans était une protection unique par principe actif ou si une nouvelle protection de 10 ans repartait à compter de l'octroi de chaque AMM concernant une nouvelle forme galénique, un nouveau dosage ou une nouvelle indication.

**Le 3 décembre 1998, la Cour de Justice des Communautés européennes s'est prononcée en faveur d'une protection unique de 10 ans à compter de l'octroi de la première AMM du principe actif. Aucune nouvelle protection n'était donc octroyée pour une nouvelle indication, formulation galénique ou pour un nouveau dosage.**

Les Autorités des Etats membres ont suivi cette interprétation de l'arrêt (à l'exception de la Grande-Bretagne) et un obstacle au développement des génériques a ainsi été levé.

#### *L'exception française*

Cette position favorable aux génériques n'a cependant duré en France que jusqu'au 26 novembre 2001, où, dans l'arrêt Laboratoire NEGMA/AFSSAPS, le Conseil d'Etat s'est prononcé à l'encontre de la jurisprudence communautaire en prenant position en faveur d'une protection de 10 ans pour chaque extension de gamme du principe actif.

C'est ainsi par exemple que MOPRAL 10 mg bénéficiait toujours de la protection de ses données d'AMM alors que les génériques de MOPRAL 20 mg étaient sur le marché depuis quelques mois.

Cette protection peut constituer un avantage non négligeable lorsque, par exemple, les dosages peuvent être combinés (cas de NEURONTIN), car l'idée de mélanger princeps et générique d'un même produit dissuade de nombreux pharmaciens de procéder à une substitution partielle du médicament prescrit par des génériques.

### 2.2.3 Extensions de gamme

Les extensions de gammes d'un médicament sont des spécialités contenant le même principe actif, mais dont le dosage et/ou la forme galénique sont différents.

Cette tactique, largement utilisée, s'avère, dans de nombreux cas, efficace et payante dans la mesure où :

- Elle exploite les meilleurs remparts contre l'arrivée des génériques, à savoir le renforcement de la protection octroyée par la publication de nouvelles données cliniques et le dépôt de nouveaux brevets ;
- Elle augmente le ticket d'entrée pour les génériqueurs, car elle oblige à contester devant les tribunaux la validité de certains brevets, les entraînant de fait dans des procédures juridiques parfois longues et toujours coûteuses ;
- Elle oblige aussi à copier des formes galéniques parfois complexes, ce qui surenchérit le coût de lancement de leur version générique.

Le risque lié au lancement de nouvelles formes galéniques est relativement peu élevé pour le laboratoire princeps, car le principe actif a déjà été homologué par l'AFSSAPS et est bien connu (propriétés thérapeutiques, contre-indications et effets secondaires).

L'efficacité de cette tactique et son impact sur les ventes du produit dépendent toutefois de plusieurs paramètres :

- La prescription de la nouveauté par les médecins, sans laquelle l'extension de gamme ne présente aucun intérêt,
- La validité des brevets protégeant les extensions de gamme, qui dépend elle-même de leur caractère véritablement innovant,

- La date de lancement, qui détermine l'importance du transfert de prescription des anciennes vers les nouvelles formes.

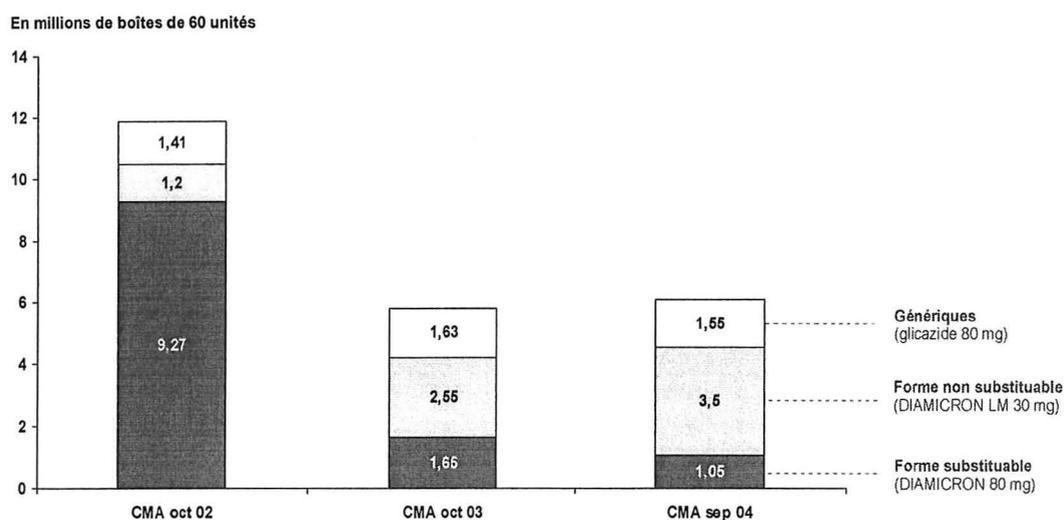
#### *Le cas du DIAMICRON*

Le DIAMICRON 80 mg (gliclazide), antiabétiqye oral du laboratoire SERVIER a été commercialisé en France en janvier 1972. Suite à l'arrivée des génériques en avril 2000, le laboratoire princeps a lancé en novembre 2001 un nouveau dosage de sa spécialité : le DIAMICRON 30 mg, sous forme de comprimés à libération modifiée (LM). Un comprimé de DIAMICRON 30 mg équivaut à un comprimé de DIAMICRON 80 mg, le passage du produit initial à la nouveauté ne nécessite donc pas d'adaptation posologique. Par contre, sa libération modifiée permet une prise unique par jour de la dose prescrite, contre 2 prises pour la spécialité initiale.

Cette simplification de la prise constitue un avantage non négligeable, dans le cadre d'une pathologie chronique et peu symptomatique comme le diabète de type II, où la compliance des patients n'est pas toujours très bonne.

La nouveauté disposait aussi de l'avantage d'avoir un dosage différent de celui de la spécialité initiale, ce qui permet de garantir la délivrance de la forme non substituable, même dans le cas où le prescripteur ne préciserait pas la forme galénique.

Graph 5. Extension de gamme : cas DIAMICRON LM 30 mg



Source GERS 05

Ainsi, dans un contexte de forte décroissance des ventes de gliclazide due à la concurrence des autres antidiabétiques oraux, et malgré l'arrivée des génériques, le DIAMICRON 30 mg LM a permis au laboratoire Servier de conserver environ 75% des ventes en unités de gliclazide (cf. graphe 5).

#### 2.2.4 Extensions d'indications

Les extensions d'indications d'un médicament sont les indications supplémentaires homologuées par l'AFSSAPS postérieurement à la première délivrance d'AMM d'un principe actif.

L'homologation de nouvelles indications présente deux avantages permettant :

- D'une part, d'accroître le potentiel commercial de la spécialité concernée en élargissant la cible des patients pris en charge, comme, par exemple, c'est le cas de NEURONTIN (gabapentine), antiépileptique, qui a été homologué dans le traitement des douleurs post-zostériennes.

- D'autre part, d'allonger la durée de protection, car une nouvelle indication nécessite la publication de nouvelles données cliniques (rappelons que pour le moment, en France, la durée de la protection des données cliniques est de 10 ans).

Bien que le développement de nouvelles indications fasse partie intégrante de la gestion du cycle de vie d'une spécialité, en tant que tactique « anti-générique », son efficacité est variable, dans la mesure où :

- Toutes les spécialités ne peuvent évidemment voir leurs indications élargies à de nouvelles pathologies ou à des traitements prophylactiques (les antidiabétiques par exemple) ;
- Le potentiel commercial des nouvelles indications est variable. Le nombre de succès réels est relativement limité. Dans la plupart des cas, les extensions d'indications présentent des potentiels commerciaux plus limités que l'indication initiale et s'adressent à des cibles de patients plus restreintes
- L'homologation de nouvelles indications ne permet pas de protéger le produit de la concurrence des génériques dans sa première indication (rappelons qu'actuellement, en France, le prescripteur ne spécifie aucune indication au moment de la prescription).

Le cas idéal est donc le développement d'une nouvelle indication associée à un nouveau dosage, comme l'est par exemple une extension pédiatrique.

C'est le cas des formes solution buvable des antihistaminiques CLARITYNE et ZYRTEC.

### **2.2.5 Cas d'une association fixe**

Une association fixe avec un deuxième principe actif, tombé ou non dans le domaine public constitue une nouvelle spécialité à part entière, protégée si les conditions sont remplies par un nouveau brevet et dont les données bénéficient d'une protection de 10 ans.

La plupart des associations fixes actuellement sur le marché relèvent en général plus d'une volonté des laboratoires de redynamiser un produit en perte de vitesse, que d'une réelle intention de limiter la pénétration générique.

### **2.2.6 Le lancement d'un équivalent thérapeutique breveté**

#### *Principe*

Les laboratoires princeps, connaissant actuellement des difficultés à enrichir leurs portefeuilles de produits avec des innovations thérapeutiques, tendent donc à commercialiser des équivalents thérapeutiques brevetés, afin d'allonger le cycle de vie de leurs produits.

Ceux-ci appartiennent à la même famille thérapeutique qu'une spécialité parvenant en fin de vie, et présentent une structure chimique similaire (isomère, sel, esther...). Ils sont appelés produits « back-up ».

On peut citer comme exemples :

- AstraZeneca avec INEXIUM (énantiomère actif de MOPRAL)

- Schering-Plough avec AERIUS (principal métabolite actif de la CLARITYNE)
- UCB avec XYZALL (forme lévogyre de ZYRTEC)

Parmi les tactiques « anti-génériques » s'inscrivant dans la gestion du cycle de vie, le lancement d'un équivalent thérapeutique présente deux atouts majeurs :

- Développé en parallèle ou après la spécialité initiale, il est protégé de la concurrence des génériques, car ses brevets ont été déposés après ceux du premier produit ;
- Son lancement avant l'expiration du brevet de la première spécialité permet (du moins théoriquement) un transfert des prescriptions : il s'agit d'une cannibalisation volontaire entre les ventes des deux produits.

La réussite de cette tactique dépend toutefois de la brevetabilité du produit « back-up ». Il doit donc présenter un caractère innovant au niveau :

- Soit de la forme galénique (lancement d'une forme plus facile d'utilisation) ou du dosage (diminution du nombre de prises quotidiennes permettant d'améliorer la compliance au traitement),
- Soit de effets secondaires ou indésirables (moindre toxicité).

Parmi les exemples cités ci-dessus, INEXIUM est le seul à avoir obtenu une ASMR OU ASMA de niveau IV (amélioration faible), les autres ont obtenu une ASMR ou ASMA de niveau V, c'est-à-dire aucune amélioration du service médical rendu. Par contre tous se sont vus attribuer un prix inférieur à celui du produit initial.

### *Le cas d'INEXIUM d'AstraZeneca*

L'année 2004 marque un tournant majeur dans l'histoire d'AstraZeneca, avec la tombée dans le domaine public de l'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) MOPRAL 20 mg (oméprazole), « blockbuster » leader du groupe avec des ventes en 2003 de 392 millions d'euros en France (en prix fabricant hors taxes).

Le brevet protégeant le principe actif, l'oméprazole, est tombé dans le domaine public en France le 15 avril 2004.

La tactique « anti-générique » d'AstraZeneca a consisté à lancer un produit « back-up ». L' INEXIUM (esomeprazole), énantiomère actif (S) de MOPRAL, a été lancé en mars 2002 en France. Il est présenté par AstraZeneca comme ayant une efficacité supérieure à celle de MOPRAL et des effets secondaires moins importants. Son prix de vente public (TTC) est, en France, de 27.84€ contre 35.16€ pour MOPRAL (en boîte de 28). Il reste malgré tout plus cher que tous les autres IPP, tout comme les génériques de l'oméprazole.

Aux Etats-Unis, le lancement de NEXIUM deux ans avant la tombée dans le domaine public de LOSEC (MOPRAL), en octobre 2001, entraîne certes une cannibalisation des ventes de ce dernier, mais il permet au groupe de transférer progressivement les prescriptions de LOSEC sur son successeur et de maintenir ainsi sa position de leader sur le segment des anti-ulcéreux. Le groupe est même parvenu à accroître ses ventes globales sur ce segment au cours des années 1999-2002, la montée en charge rapide de NEXIUM ayant jusqu'à fin 2002 compensé le déclin de LOSEC. Les nouvelles prescriptions de NEXIUM ont d'ailleurs été en 2002

supérieures à celles de LOSEC et il est désormais le deuxième IPP en termes de parts de marché aux Etats-Unis, derrière le PREVACID (lansoprazole) de Takeda/Abbott.

Si en France, INEXIUM s'est aussi placé en deuxième position (en chiffre d'affaires) sur le marché des IPP, cela ne s'est pas fait au détriment de MOPRAL, mais en capitalisant sur la croissance encore très forte du marché (+20% en 2003).

En conséquence, la cannibalisation de MOPRAL par INEXIUM a été faible en France, où MOPRAL a continué à croître malgré le lancement d'INEXIUM (+5% en 2002).

#### *Les limites*

Les principales difficultés du lancement d'un équivalent thérapeutique résident dans :

- La brevetabilité du produit « back-up » ;
- La reconnaissance d'une amélioration du service médical rendu ou attendu par les autorités de santé, permettant d'obtenir un « bon » prix et donc de limiter la perte de profits (sans remettre en cause le prix du produit initial) ;
- La perception par le corps médical du caractère innovant du produit : si celui-ci n'est pas reconnu, le transfert des prescriptions sera limité ;
- La date de lancement du nouveau produit, qui doit intervenir idéalement 1 à 2 ans avant l'expiration du brevet du premier produit, de manière à « installer » ce produit sur son marché et asseoir sa notoriété auprès des médecins et des patients.

### 2.2.7 La défense des brevets

Comme le rappellent Sandy Campart et Etienne Pfister dans un article paru en 2002 (Revue d'Economie Industrielle, n°99, deuxième trimestre 2002, « Les conflits juridiques liés à la propriété industrielle, le cas de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique »), « *un droit de propriété industrielle ne constituant pas, par lui-même, une protection contre l'imitation ou la contrefaçon, c'est en partie à travers les tactiques de procès, de menaces de procès et d'accords à l'amiable, que son détenteur l'utilise contre ses principaux concurrents* ».

Si, comparée à d'autres secteurs d'activité, l'industrie pharmaceutique se caractérise par la réelle efficacité des brevets, elle est aussi marquée par un taux de litige par brevet particulièrement élevé : (au niveau mondial) 2% pour les groupes pharmaceutiques et 6% pour le secteur des biotechnologies, contre en moyenne 0.5% pour les autres secteurs d'activité. Et cela s'est accéléré depuis l'arrivée de pays émergents dans ce secteur d'activité.

Ce taux de litige important est lié non seulement à « l'agressivité » croissante des génériqueurs qui contestent de plus en plus tôt la validité des brevets ou l'exclusivité des données cliniques, mais aussi à la complexité des modalités de protection des innovations dans le secteur pharmaceutique (multiplicité des types de protection et donc, de leur date d'expiration).

Les conflits en propriété industrielle opposant laboratoires princeps et génériqueurs sont essentiellement imputables aux incertitudes relatives aux durées effectives de protection, notamment au niveau des périodes d'exclusivité octroyées

pour les données cliniques et les brevets protégeant des formulations, des dosages, des procédés, des formes chimiques... c'est-à-dire les brevets « sous-marins » protégeant les éléments additionnels du produit.

D'autres situations peuvent par ailleurs être à l'origine d'un litige :

- Le laboratoire princeps conteste que la version générique soit « essentiellement similaire » au produit original, ce qui revient à contester sa sécurité, son efficacité ou sa bioéquivalence ; l'objectif du laboratoire princeps est de retarder le lancement du générique en requérant des essais cliniques complémentaires ;
- L'une ou l'autre des parties conteste auprès de l'AFSSAPS les dates d'expiration de la protection des données cliniques.

#### *Le cas de la générication du MOPRAL*

Bernard Barjot, directeur « synergies opérationnelles » chez AstraZeneca déclare dans le Moniteur des Pharmacies du 17 avril 2004 (n°2532) : « les brevets de fabrication du MOPRAL étant encore valides, AstraZeneca veillera à ce que ses génériques et leur formulation soient en conformité avec la réglementation ».

En effet, il existe en fait deux fabricants d'oméprazole, dont un semble aller à l'encontre des brevets appartenant à AstraZeneca.

En mai, le laboratoire princeps a donc mis ses menaces à exécution en saisissant chez des répartiteurs, sous contrôle d'huissier, des boîtes des différents génériques d'oméprazole du marché. Il les a adressées sous scellés à son laboratoire de contrôle en Suède pour vérifier leur conformité à la réglementation et veiller à ce que leur fabrication n'enfreigne pas des brevets de formulation du MOPRAL encore valides.

Fonctionnement de l'action en justice en France :

Les procès sont beaucoup moins nombreux en France qu'aux Etats-Unis : là-bas, même si un ou plusieurs brevets sont déclarés invalides par la Cour de Justice, la période de 30 mois maximum entre la plainte du laboratoire pour « patent infringement » et la décision rendue par le juge est suspensive. C'est-à-dire que le génériqueur ne peut lancer son produit sur cette période, ce qui garantit au laboratoire princeps, quelle que soit la décision finale, une période d'exclusivité commerciale pouvant aller jusqu'à 30 mois. Les laboratoires sont soupçonnés d'abuser du recours pour violation du brevet.

En France, la plainte déposée par un laboratoire princeps pour violation de brevet ou contrefaçon de marque, est examinée par le juge des référés. Cette procédure d'urgence permet d'obtenir du juge une décision provisoire. Le référé peut être bloquant, ou non. Dans le premier cas, le génériqueur est soumis à une interdiction immédiate de commercialisation du produit contrevenant, accompagnée d'une saisie des stocks et d'une pénalité pour toute unité vendue au-delà de la date d'application du référé.

Le contexte politique étant actuellement favorable aux génériques, dans la plus grande majorité des cas le référé n'est pas bloquant (sauf dans le cas où il y a un enjeu de santé publique). Il faut donc attendre que le jugement au fond soit rendu, ce qui dure 2 ans en général. Au cours de cette période les génériques peuvent continuer à être commercialisés. La plupart du temps, ces différends se soldent par un arrangement à l'amiable.

## **2.3 AGIR AUPRES DES ACTEURS DE SANTE**

### **2.3.1 Les médecins : le choix de l'innovation**

#### **2.3.1.1 *La tactique « anticopie »***

Jusqu'à l'arrivée du droit de substitution en 1999, la délivrance d'un générique était soumise à sa prescription, aucun échange n'étant possible à l'officine. La prescription du médecin était donc déterminante. Les génériqueurs, alors peu nombreux, faisaient la promotion de leurs produits directement auprès des médecins. Mais la faiblesse de leur budget et de leur expérience de la visite médicale ne leur permettait pas de se faire entendre.

De plus, le principe de la générication étant peu connu, même par le corps médical, les médicaments génériques étaient perçus par les prescripteurs comme des « copies de moindre qualité », sentiment largement entretenu par les laboratoires princeps, leur permettant ainsi de contenir leur développement.

#### **2.3.1.2 *Le transfert de prescription vers un produit breveté***

Avec la mise en place du droit de substitution à l'officine, les génériqueurs ont changé de cible et ont progressivement abandonné la promotion des génériques auprès des médecins au profit des pharmaciens.

L'octroi de ce droit a été dans un premier temps mal accueilli par les médecins, qui y voyaient une remise en cause de leur liberté de prescription. Pour les laboratoires princeps, le médecin reste donc le meilleur allié dans leur lutte contre les génériques,

mais les tactiques changent. L'effort de promotion conduisant à la prescription d'un princeps peut désormais être anéanti en aval, par la substitution du pharmacien, si le brevet de celui-ci a expiré.

Les visiteurs médicaux doivent donc concentrer leurs efforts sur le transfert des prescriptions des produits tombés/tombant dans le domaine public vers une nouveauté ou un équivalent thérapeutique breveté, que le pharmacien ne pourra donc pas substituer.

Pour cela les laboratoires princeps disposent de deux atouts majeurs :

- Leur grande expérience de la visite médicale, et leurs rapports privilégiés avec les prescripteurs,
- La possibilité de profiter du « mécontentement » des médecins vis-à-vis du pouvoir grandissant des pharmaciens, en leur donnant un moyen de court-circuiter la substitution.

Mais le succès de cette tactique reste conditionné par :

- L'importance de l'investissement promotionnel du laboratoire princeps,
- La perception par les médecins du caractère innovant du produit, présentant un réel intérêt et justifiant ainsi le report de leurs prescriptions,
- La facilité de différenciation de la nouveauté avec le produit initial (nom différent, dosage différent...).

### *Le cas du PROZAC Dispersible*

En vue de l'expiration du brevet protégeant la fluoxétine, principe actif de l'antidépresseur PROZAC, en janvier 2002, le laboratoire LILLY a lancé en janvier 2001 une nouvelle forme galénique de son produit. La forme initiale, dosée à 20 mg, est présentée sous forme de gélules tandis que la nouveauté, dosée elle aussi à 20 mg, se présente sous forme de comprimés dispersibles sécables.

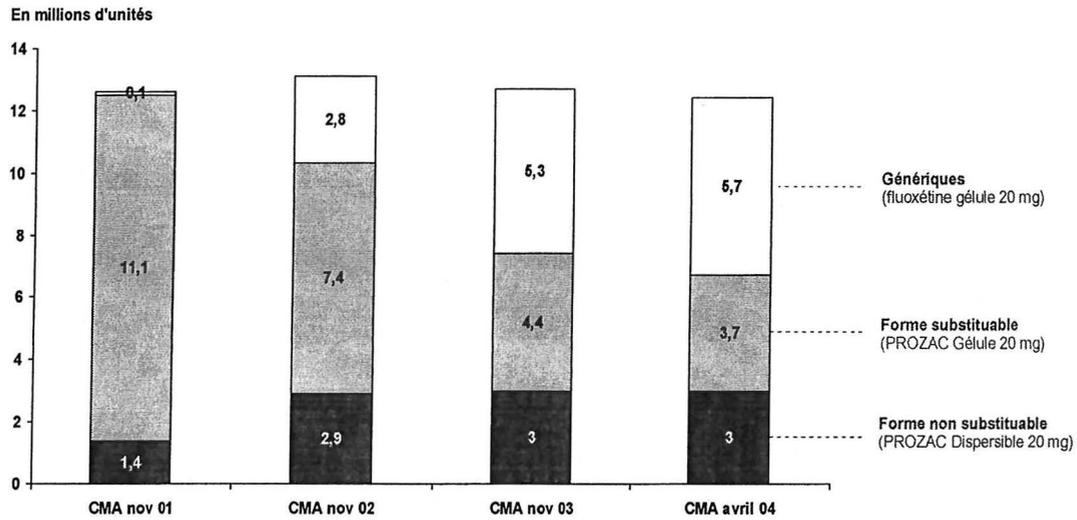
Les deux produits portant le même nom, et le même dosage, seul le fait d'écrire « dispersible » en toutes lettres lors de la prescription permet d'éviter, légalement, la substitution par un générique de la forme gélule, ce qui est relativement fastidieux pour les prescripteurs.

De plus, les bénéfices apportés par la nouvelle forme sont très limités. De fait, elle n'apporte pas de simplification de la posologie car un effet « immédiat » n'est pas attendu. Toutefois, elle peut présenter l'avantage de simplifier la prise pour les patients ayant du mal à avaler les gélules.

Comme le montre le graphe 6 ci-dessous, le transfert des prescriptions vers la nouvelle forme a été limité et n'a pas permis de contenir la progression des génériques.



Graph 6. Cas du PROZAC Dispersible



	CMA à nov 2001	CMA à nov 2002	CMA à nov 2003	CMA à avr 2004
Part du PROZAC Dispersible	11%	22%	24%	24%
Part totale laboratoire LILLY	99%	79%	58%	54%

Source: Pharma GERS 2005

Dans le cadre de la politique en faveur de la limitation des dépenses en médicaments, les médecins se sont engagés auprès de la CNAM, en juin 2002, dans l'accord qui a revalorisé à 20 € le tarif de la consultation, à rédiger en DC (dénomination commune, expression que nous contracterons dans les chapitres suivant en DC) 25% de leurs ordonnances (dont au moins la moitié de médicaments génériques).

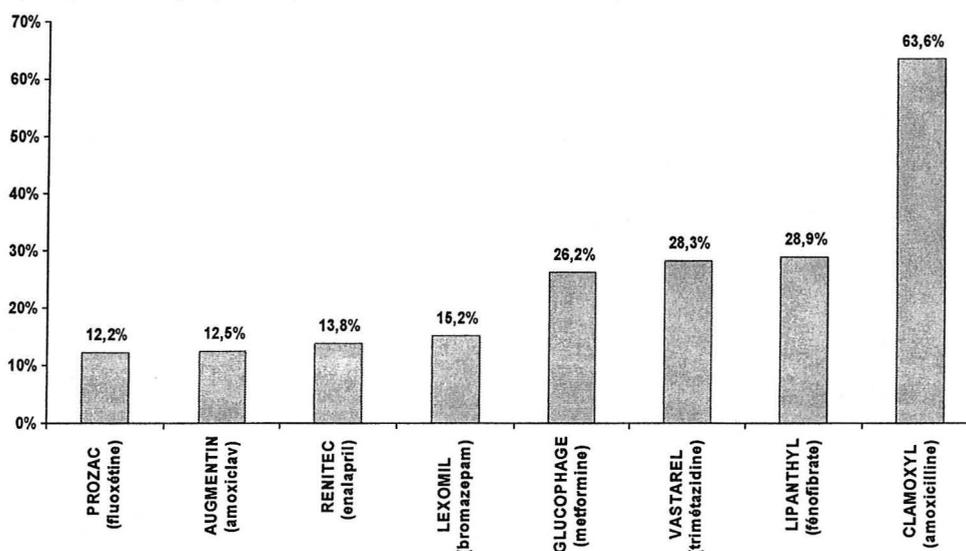
Il se trouve d'ailleurs que l'engagement n'a pas été tenu, puisqu'à la fin de 2003, 7% seulement des lignes d'ordonnances étaient rédigées en DC. Mais il ne faut pas en conclure pour autant que ces accords n'ont pas eu d'impact : il est important de

garder à l'esprit le fait que ce résultat est une moyenne, et que **de grandes disparités existent entre les produits**, aux dépends des molécules les plus connues (graphe 7).

Graphe 7. Poids des prescriptions en DC

**Poids des prescriptions en DC<sup>1</sup> un an après l'accord sur la consultation à 20€**  
 (sélection de molécules génériques à forte notoriété parmi les 40 molécules les plus prescrites)

En % des prescriptions totales (marques et DC<sup>1</sup>)



Source : Dorema (CMA Printemps 03) – Analyses SFC

<sup>1</sup> Dénomination commune

En effet, la prescription en DC par un médecin se fait en général « de mémoire », car il n'existe pas de véritable logiciel indépendant de prescription en DC, par opposition à la Grande Bretagne où le logiciel Prodigy est fourni par le NHS.

La prescription en DC concerne donc essentiellement un faible nombre de molécules dont la DC est bien connue. Il est intéressant de constater que les principaux logiciels de prescription utilisés par les médecins sont fournis par des organismes financés par l'industrie pharmaceutique (CEGEDIM) et qu'étrangement le choix de la DC n'est pas facilité au moment de la prescription.

C'est ainsi que pour certains produits très connus (comme cela a été le cas pour l'oméprazole) la prescription en DC doit être considérée comme une véritable menace.

Un effort supplémentaire a donc été fourni pour renforcer le transfert de prescription vers les produits brevetables, en insistant auprès du médecin pour qu'il précise, par exemple, la forme galénique lors de la prescription, afin de s'assurer de la délivrance de la forme brevetée. S'il est difficile d'astreindre le médecin à prescrire exclusivement en nom de marque, les nouveautés brevetées ayant un dosage différent du produit initial, comme c'est le cas de VASTAREL 35 mg, conservent un certain avantage, car il n'est pas nécessaire que le médecin précise la marque ou la forme galénique pour s'assurer de l'impossibilité de la substitution.

Ce sujet est abordé dans une interview accordée au Moniteur des pharmacies (n°2559, du 27 novembre 2004) par Noël Renaudin (président du CEPS), qui déclare : *« je ne crois pas qu'on doive ni qu'on puisse obliger les médecins à prescrire des génériques »* et d'ajouter *« ils le feront dans le bon usage de leur liberté de prescription parce que c'est l'intérêt général et que c'est leur intérêt de promouvoir des économies par une méthode qui n'a d'inconvénient ni pour eux ni pour leurs patients »*.

## **2.3.2 Les pharmaciens : de l'indifférence à la séduction « à tout prix »**

### **2.3.2.1 Substitution, marge bonifiée et remises : l'officine progénérique**

En France, la LFSS 1999 votée en décembre 1998, dont le décret d'application est paru le 12 juin 1999, octroie au pharmacien d'officine le **droit de substituer une spécialité de référence prescrite par une spécialité appartenant au même groupe générique, ou de substituer les génériques entre eux**, à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité et que la délivrance de cette spécialité n'entraîne pas une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à la dépense qu'aurait entraînée la délivrance de la spécialité générique la plus chère du même groupe.

Le pharmacien doit noter sur l'ordonnance le nom du produit délivré, sa forme pharmaceutique et le nombre d'unités de prise s'il est différent du princeps (cas des comprimés sécables).

Le droit de substitution est la contrepartie d'un accord conventionnel signé avec les pouvoirs publics relatif à l'augmentation de la rémunération des pharmaciens d'officine sur le médicament remboursable.

Un médicament générique étant commercialisée à un prix inférieur d'environ 30% à 40% à celui de la spécialité de référence, la marge perçue par le pharmacien pour la délivrance d'un médicament générique a été ajustée de façon à être égale en valeur absolue à celle de la spécialité de référence : c'est le principe de la marge dite

« bonifiée ». Ainsi, le pharmacien n'est pas pénalisé lors de la délivrance d'un médicament générique.

De plus, les laboratoires génériques, auprès desquels le pharmacien commande en général directement, ont légalement la possibilité de faire des remises plus importantes : jusqu'à 10.74% du prix fabricant hors taxe (contre 2.5% du prix pharmacien hors taxe pour les produits princeps).

En pratique, le plafond de remise légal était largement dépassé grâce à la rémunération de contrats de coopération commerciale.

**Les pharmaciens se trouvent donc financièrement incités à délivrer un médicament générique plutôt que son princeps, leur travail d'information auprès des patients étant, de plus, soutenu par l'importante médiatisation des problèmes de financement de la Sécurité sociale.**

#### **2.3.2.2 *La communication pour se protéger des génériques***

La communication auprès des pharmaciens, via la presse spécialisée ou des appels téléphoniques a été employée par certains laboratoires, afin de tenter de se protéger de certains abus.

Tout d'abord, la substitution « sauvage » peut représenter un manque à gagner important pour les laboratoires éthiques : la substitution d'un princeps par son générique n'est officiellement possible que s'ils appartiennent tous deux au même groupe générique. Mais il existe, en fait, une interrogation concernant la substituabilité des génériques n'étant pas inscrit au répertoire, qui est largement exploité à leur avantage par les laboratoires princeps.

Ainsi, le jour de la chute de son brevet, MOPRAL n'était pas substituable, faute de la création d'un groupe oméprazole.

L'inscription du groupe générique oméprazole 20mg est parue au JO du 12 mai 2004, soit près d'un mois après la chute du brevet. Durant cette période, l'enjeu pour le laboratoire AstraZeneca a été d'exploiter au mieux ce cas de figure en rappelant que la substitution de MOPRAL n'était pas autorisée. De nombreux articles sont parus dans le Moniteur des Pharmacies et le Quotidien du pharmacien, dans lesquels il était rappelé que les officinaux ne peuvent délivrer un générique de MOPRAL qu'à partir d'une prescription en DC. La FSPF a d'ailleurs envoyé à tous ses adhérents une circulaire pour les informer de la situation actuelle. *« Il faut que les pharmaciens respectent la réglementation. Tant que le MOPRAL n'est pas inscrit au Répertoire on ne peut pas substituer, au risque de voir le labo propriétaire du princeps faire un exemple avec les pharmaciens »*, avance Gilles Bonnefond, secrétaire général de l'USPO. L'article du Moniteur du 24 avril 2004 (n°2533) traitant du « cas MOPRAL » conclut d'ailleurs sur la phrase suivante : *« certains avancent même que le laboratoire opère déjà des contrôles de type « client mystère » dans les pharmacies... »*.

D'autres activités, contrevenantes au droit de propriété industrielle, sont régulièrement observées :

- **La prise de pré-commandes** par certains génériqueurs qui commencent la promotion de leur générique **avant la tombée du brevet du princeps dans le domaine public** : elle prévoit en général la livraison du générique le jour même de l'expiration du brevet à leurs distributeurs ;

- **Le stockage des génériques par les génériqueurs sur le sol français, avant la date d'expiration, permettant en l'occurrence la livraison aux pharmacies le jour-J.**

Ces activités sont illégales, car en France et dans les pays de l'Union européenne, il n'existe pas d'équivalent de la provision « Roche Bolar » américaine. La prise de pré-commandes est largement utilisée par les génériqueurs dans le cas de spécialités à forte rotation, afin d'assurer la protection de leurs parts de marché. Elles ont tendance à maximiser la quantité de génériques présents dans les officines le jour même de la chute du brevet, et donc à minimiser la capacité des laboratoires princeps à imposer des quantités minimales importantes lors de la vente en direct de princeps généricables.

Comme chaque jour compte, l'enjeu pour les laboratoires est donc **d'assurer une veille concurrentielle**, d'avertir les pharmaciens et éventuellement de prendre les dispositions nécessaires envers les contrevenants.

### **2.3.2.3 La séduction à tout prix par la vente directe**

Les laboratoires ont compris, bien que très tardivement, que le pharmacien pouvait lui aussi jouer un rôle dans leur tactique anti-générique, à condition qu'il y trouve un intérêt financier.

### *a. Principe de base de la vente directe*

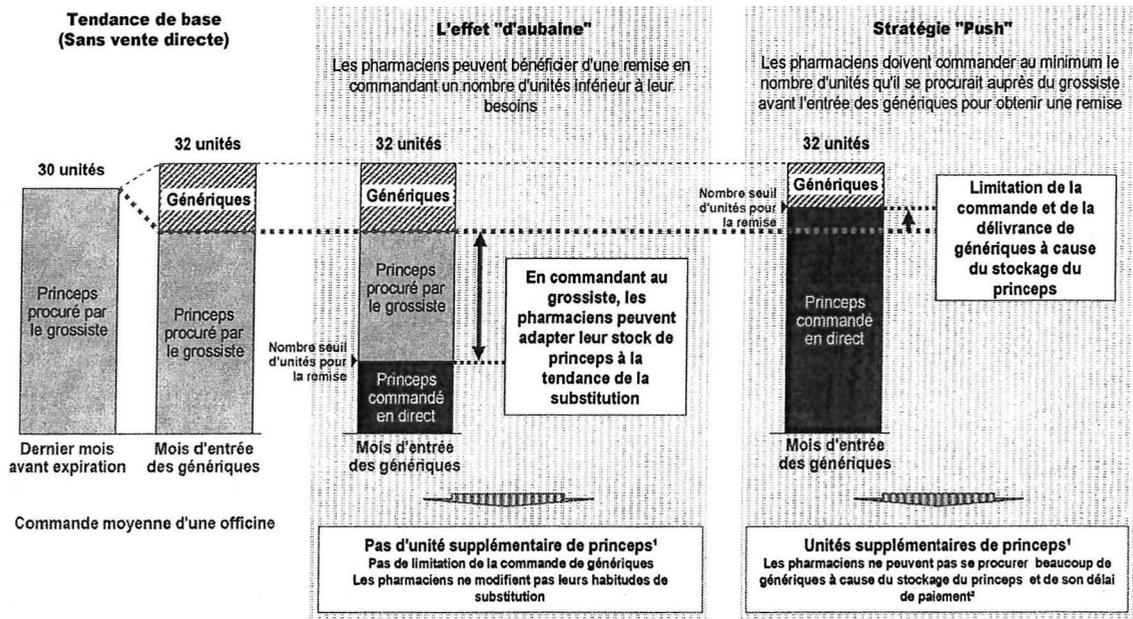
Elle a pour but d'inciter les pharmaciens à limiter leur substitution, pour cela, une offre d'achat en direct leur est proposée, leur permettant de bénéficier d'une remise intéressante sur leurs achats de princeps. En contrepartie, ceux-ci renoncent à la flexibilité et à la fréquence d'approvisionnement apportées par le grossiste et s'engagent à stocker l'équivalent de 2 mois de ventes de princeps.

La vente directe devrait idéalement se faire selon une stratégie « Push » : le pharmacien doit commander au minimum le nombre d'unités qu'il se procurait chez son grossiste avant l'arrivée des génériques. Ainsi, si le pharmacien a un stock de princeps à écouler, il sera naturellement amené à commander et à délivrer moins de génériques.

Si la quantité de princeps minimum à commander est inférieure aux besoins du pharmacien, alors l'offre de direct ne présente qu'un intérêt limité pour le laboratoire princeps, dans la mesure où elle va financer le stock du pharmacien sans générer de ventes supplémentaires : c'est l'effet « d'aubaine ». Inversement, si celle-ci est trop élevée, elle conduira de nombreuses pharmacies à renoncer à l'offre du fait de volumes de vente trop faibles.

Il est donc préférable de fixer une quantité commandée seuil relativement élevée.

Figure 2. Principe de base de la vente directe



Smart pharma consulting : les chiffres sont donnés à titre indicatif.

## b. Les remises

D'après la loi, les remises accordées aux pharmaciens concernant les spécialités sur prescription sont limitées à :

- -10.74% du PFHT, pour les génériques
- -2.5% du « prix de vente au pharmacien », pour les princeps (qu'ils soient généricables ou non)

La remise accordée sur le prix d'achat pharmacien est le premier élément pris en compte par le pharmacien avant de stocker un produit. Or le contexte est le suivant :

- les génériqueurs proposent, par l'intermédiaire de **contrats de coopération commerciale**, des remises pouvant aller **jusqu'à -75%** (du prix d'achat au grossiste) sur certaines molécules à forte rotation. Il convient toutefois de garder à l'esprit que ce pourcentage s'applique à un prix inférieur de 40% à celui du princeps ;
- les pharmaciens reçoivent déjà de -2% à -4% de remise annuelle sur l'ensemble de leurs achats de la part des grossistes.

Donc, bien qu'elle soit légale, une remise de -2.5% sur une vente directe ne pourrait en aucun cas convaincre un pharmacien, étant donnée qu'elle serait en compétition directe avec l'offre classique du grossiste, sans pour autant apporter de valeur ajoutée (au niveau de la logistique en particulier). De plus, une telle remise ne pourrait être associée qu'à une quantité minimum commandée faible, et n'aurait donc pas l'impact positif attendu (effet « d'aubaine »).

Il a ainsi été observé que les pharmaciens ne prêtent pas attention aux offres des laboratoires princeps si celles-ci n'atteignent pas au moins -5% à -6%.

Toutefois, comme la loi ne précise pas si le « prix de vente au pharmacien » correspond au prix fabricant hors taxe (PFHT), les pratiques actuelles des laboratoires interprètent ce dernier comme le prix d'achat officiel du pharmacien, c'est-à-dire le PFHT auquel s'ajoute la marge grossiste.

Le prix facturé correspond alors au PFHT majoré de +2.8% à +7.5% de frais d'approche (car la loi interdit explicitement de transférer l'intégralité de la marge grossiste au pharmacien). La remise légale de -2.5% est déduite de ce montant. La remise effective accordée au pharmacien peut alors aller jusqu'à -9.3% (-5%

à -6% en moyenne). Notons que dans les contrats de vente, il est notifié que le pharmacien s'engage à répercuter toute remise additionnelle sur le prix de vente public. Cela n'est pas réalisable quand on sait que le prix des spécialités apparaît sur leur vignette et qu'il serait impossible pour la Sécurité sociale de gérer différents prix publics pour une même spécialité.

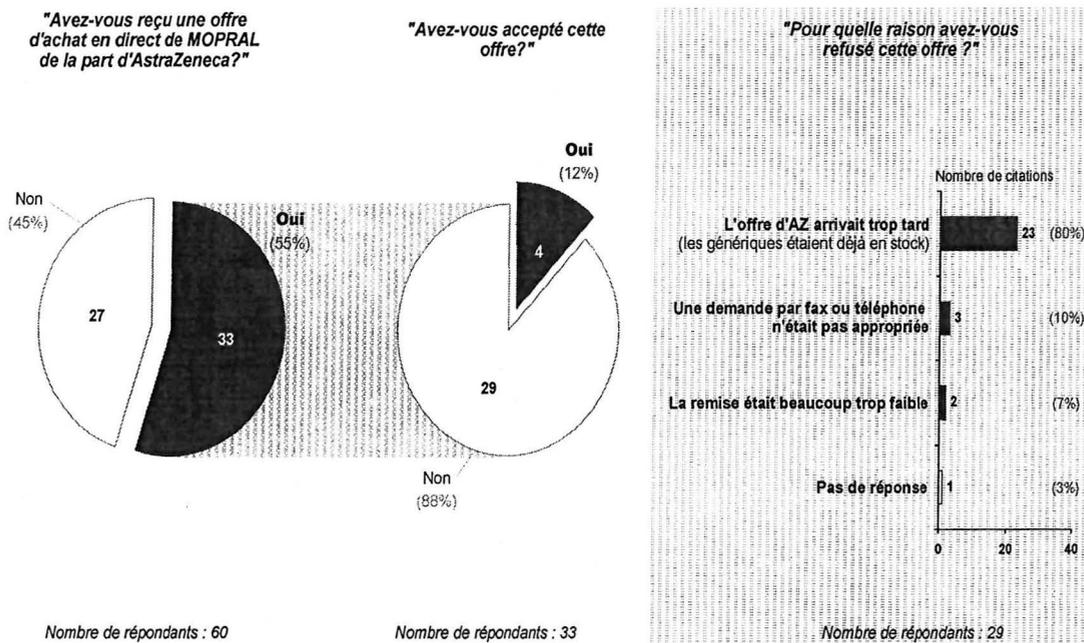
GSK a lancé son offre en mars 2004, comprenant 80 produits éthiques, et proposant une remise de -6%. Pfizer a aussi commencé la vente en direct en 2004, avec des remises allant jusqu'à -9.3% sur 9 produits sur prescription.

### *c. L'importance du timing*

D'après une enquête téléphonique réalisée par Smart Pharma Consulting auprès de 60 pharmaciens en juin 2005, **80% des pharmaciens qui ont refusé l'offre d'achat en direct de MOPRAL l'ont fait parce qu'elle était proposée trop tardivement par rapport à l'arrivée des génériques**. De plus 48% de ceux qui ont refusé l'offre d'AstraZeneca auraient reconsidéré leur décision si celle-ci avait été faite 3 mois avant l'entrée des génériques ; 24% auraient préféré une offre 6 mois avant (cf. figure 3).

Figure 3. Importance du timing (1/2)

**Etude du cas AstraZeneca (offre sur MOPRAL)**

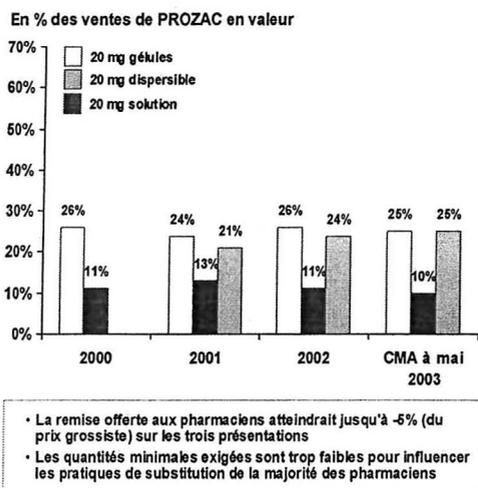


Notons toutefois, comme le montre l'étude du cas de PROZAC, qu'une offre de direct de longue date n'est pas non plus appropriée, à cause du peu de fidélité des pharmaciens envers les laboratoires princeps lorsque ceux-ci sont confrontés à la concurrence des génériques (cf. figure 4).

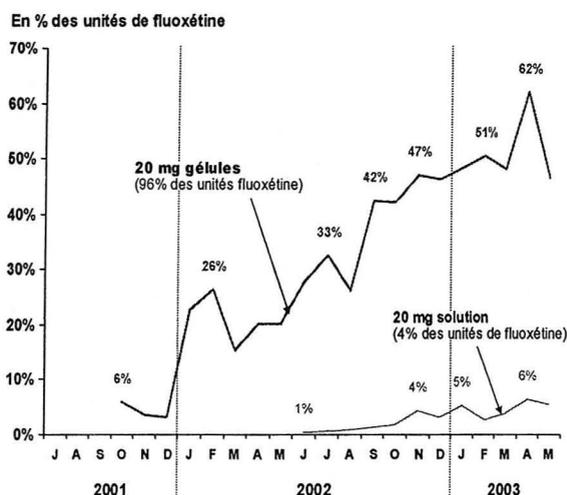
Figure 4. Importance du timing (2/2)

Etude du cas Lilly (offre sur PROZAC)

Ventes directes de PROZAC par Lilly



Pénétration générique sur la Fluoxétine



Source: Pharma GERS - Entretiens externes - Analyses Smart Pharma Consulting

2.3.2.4 Bientôt des études dissuasives ?

Certains laboratoires ont récemment tenté aux Etats-Unis d'inquiéter les pharmaciens en publiant des études démontrant que la substitution d'un princeps par un générique pouvait présenter un risque de déséquilibre de la balance bénéfice /risque pour certains patients, avec le soutien de grands spécialistes.

En France, cette tactique pourrait être prochainement utilisée, car certains produits « délicats » comme les anti-parkinsoniens ou des anti-épileptiques ont été ou vont être génériques. Ces produits concernant des pathologies lourdes pour lesquelles un équilibre médicamenteux est difficile à établir pour les patients, de pareilles études pourraient ainsi dissuader certains pharmaciens de substituer un médicament

princeps par un générique pour ne pas perturber le traitement de leurs patients équilibrés.

Notons que, dans le contexte actuel, les pharmaciens sont de plus en plus souvent amenés à faire des choix : de nombreux princeps sont tombés dans le domaine public, et il n'est pas rare d'avoir sur une même ordonnance plusieurs princeps généricables. La « multisubstitution » pouvant s'avérer difficile, le pharmacien va être amené à substituer en priorité le ou les produits les plus « faciles » (traitements aigus ou peu impliquants).

### **2.3.3 Les autorités de santé : des relations désormais plus difficiles**

Le déficit croissant de la Sécurité sociale (2.1 milliards d'€ en 2001, 6.1 milliards en 2002, 9.4 milliards en 2007) conduit les autorités de santé à renforcer les mesures d'économie à court et moyen termes.

➤ En France, les **grands laboratoires princeps ont développé une activité générique** pour des raisons essentiellement « politiques », en raison d'un environnement politico-réglementaire national spécifique. En effet, au milieu des années 1990 (premier pic du déficit de la Sécurité sociale en 1995), dans le cadre de la politique conventionnelle établie par les autorités de santé, la commercialisation de génériques était, en quelque sorte, la **contrepartie de l'obtention de prix de remboursement plus élevés pour leurs nouveaux produits.**

Ce contexte particulier dans lequel s'est développé, en France, le marché des génériques, explique donc sa configuration actuelle : malgré la présence de nombreux génériqueurs, dont les filiales des leaders mondiaux, ce sont les structures des grands laboratoires éthiques qui dominent ce marché, le leadership revenant largement à Biogaran (Servier) et Merck Génériques (Merck Liphà).

Le désengagement de ces laboratoires est le signe d'une **maturation du marché des génériques** : leur sortie s'opérant en faveur de génériqueurs mondiaux et disposant d'un savoir-faire et d'une assise financière solide leur permettant d'affronter le durcissement de la concurrence.

En effet, le droit de substitution a considérablement renforcé l'intensité concurrentielle entre les génériqueurs, avec le développement de forces de ventes officinales et une surenchère de remises commerciales.

➤ En 1997 est établi par l'AFSSAPS le premier Répertoire des groupes génériques.

L'équivalence est démontrée, mais la délivrance d'un médicament générique reste conditionnée par sa prescription explicite (en DC ou en marque) à une époque où les génériqueurs faisant de la visite médicale sont peu nombreux et ont très peu de moyens. Le marché des génériques reste donc négligeable. Bien que le Répertoire n'ait eu que très peu d'impact sur la délivrance de médicaments génériques, ce fut un premier pas révélateur de la volonté des autorités de santé de favoriser le développement de ces derniers. Les intérêts des laboratoires princeps et ceux l'Assurance maladie commencèrent alors à diverger fortement.

## Cas de L'affaire GSK / AFSSAPS

En 2000, le laboratoire GSK, détenteur de la spécialité princeps ZOVIRAX, a pris la décision de porter plainte contre l'AFSSAPS, après que celle-ci ait inscrit l'aciclovir GNR-Pharma au répertoire.

Il se trouve que GSK avait informé le Directeur de l'AFSSAPS, avant la création du groupe générique « aciclovir » :

- Que les spécialités ZOVIRAX 200 mg et ZOVIRAX 800 mg étaient protégées jusqu'en Septembre 2002,
- Qu'un accord d'exploitation pour la fabrication de génériques de ZOVIRAX avait été conclu avec Merck et Biogalénique,
- Mais, qu'un litige opposait GSK à GNR-Pharma sur la violation de ses droits de propriété intellectuelle.

D'après les dispositions du code de la santé publique et du code de la propriété industrielle, « **L'autorité administrative doit s'assurer, au vu des pièces produites par les fabricants intéressés (i.e. laboratoires génériques et princeps), que les droits attachés au titre de propriété intellectuelle ont été concédés en application de l'article L. 613-8 du code de la propriété intellectuelle, avant de procéder à l'inscription d'une spécialité générique dans le même groupe que leur spécialité de référence** ».

Il n'appartenait donc pas au Directeur de l'AFSSAPS de s'immiscer dans le litige opposant GSK et GNR-Pharma ni, a fortiori, de la trancher, en inscrivant le générique de GNR-Pharma au répertoire.

La Décision du Conseil d'Etat (n° 213882, des 19 et 31 mai 2000) a donc annulé, pour excès de pouvoir, la décision de l'AFSSAPS du 28 juillet 1999 autorisant la création d'un groupe générique incluant ZOVIRAX et les génériques de GNR-Pharma, Merck et Biogalénique.

Suite à cette condamnation de l'AFSSAPS, la **LFSS 2004** (votée fin 2003) **prévoyait un article la dispensant de l'obligation de vérifier le respect des droits de propriété intellectuelle attachés à la spécialité princeps**. L'AFSSAPS, exonérée de la charge de la preuve, n'est donc plus inquiétée, et la mise sur le marché de nouveaux génériques est accélérée.

Le projet de loi prévoit que pour une spécialité générique : **« l'AMM peut être délivrée avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle qui s'attachent à la spécialité de référence concernée »**. Une fois l'AMM délivrée, l'agence devra informer le titulaire de l'AMM de la spécialité princeps.

De plus, l'inscription d'un générique au Répertoire se fait désormais à l'issue d'un délai de 60 jours après la délivrance de l'AMM à statut générique, sans que le fabricant du princeps ne puisse s'y opposer. Toutefois la commercialisation de cette spécialité ne peut intervenir qu'après l'expiration de ces droits, sauf accord du titulaire.

Les actions visant à tenter de défendre des produits tombés dans le domaine public auprès des Autorités de santé étant vouées à l'échec, les négociations ont à présent essentiellement pour but la valorisation de l'innovation, afin de compenser les pertes occasionnées par le développement des génériques.

## **2.3.4 Les patients : des acteurs de demain ?**

### **2.3.4.1 *Le médicament générique vu par les patients***

En janvier 2003, les autorités de santé se sont adressées pour la première fois directement aux patients avec le lancement d'une campagne grand public dont le slogan était : « *les médicaments génériques, tout le monde y gagne* ».

Cette campagne alliait spot publicitaire, insertion dans la presse partenaire et guide de poche, afin de toucher le vaste public des patients susceptibles d'être confrontés à la substitution.

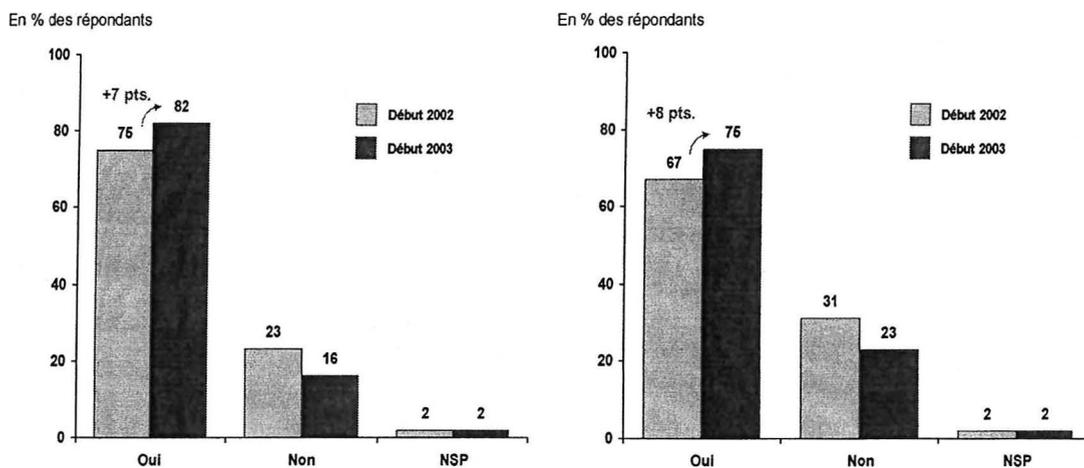
Une étude réalisée fin 2002-début 2003 par le CREDOC à la demande de la CNAMTS indique que le médicament générique est de mieux en mieux accepté par la population : les français sont plus favorables qu'en 2002 à la prescription de médicaments génériques et à la substitution des médicaments de marques (cf. figure 5).

Figure 5. Evolution de l'acceptation des génériques par les patients

"Etes-vous personnellement favorable à ce que..."

"... votre médecin vous **prescrive des médicaments génériques** plutôt que des médicaments de marque ?"

"... votre pharmacien **remplace les médicaments de marque prescrits** par votre médecin par des médicaments génériques ?"



Source : Enquêtes CREDOC "Conditions de vies et aspirations des français", menée auprès de 2007 patients en 2005. NSP = ne sait pas

Ces résultats très favorables aux génériques apparaissent toutefois en contradiction avec les chiffres réels de la substitution. Cela traduit la réalité complexe du générique : son image positive et son utilité perçue au plan économique ne se traduit pas nécessairement par un développement tous azimuts de la substitution.

En effet, en France, la part restant à la charge des patients est nulle dans la plupart des cas. Par ailleurs, le tiers payant se généralisant à l'ensemble de la population, les patients ne sont pas sensibilisés au coût réel de leurs prescriptions pharmaceutiques. Le TFR instauré en 2003 aurait pu constituer une incitation financière à la consommation de génériques, mais il ne s'est appliqué qu'à quelques groupes génériques et la grande majorité des produits princeps concernés ont aligné leur prix au TFR, annihilant ainsi la part restant à la charge du patient.

Les patients français ont donc réellement encore la possibilité de préférer un princeps à son générique sans contrepartie financière.

#### **2.3.4.2 La communication indirecte**

Contrairement aux Etats-Unis, et d'après l'article L 5122-6 du Code de la Santé publique, « *La publicité auprès du public pour un médicament n'est admise qu'à la condition que ce médicament ne soit pas soumis à prescription médicale, qu'il ne soit pas remboursable par les régimes obligatoires d'assurance maladie et que l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement ne comporte pas de restriction en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique.* » Il est donc impossible pour les laboratoires de faire la promotion de princeps à prescription obligatoire et/ou remboursables auprès des patients, et donc, de les inciter à refuser la substitution.

Cependant, la communication indirecte, c'est-à-dire sans citer le nom du produit, ou en communiquant par voie « indépendante », comme la presse ou certains sites internet, est possible : nombreux sont les exemples de spécialités qui ont fait couler beaucoup d'encre !

Si l'on prend, par exemple, un article de l'Express du 13 février 2003 (par Vincent Olivier) intitulé « le VIAGRA fait des petits », on peut y lire entre autre:

*« CIALIS a tout de même une particularité: sa durée d'action - vingt-quatre heures en moyenne, contre cinq ou six «seulement» pour le Viagra », ou encore : « Ils ont globalement le même taux d'efficacité: environ 75%, contre 30 pour un placebo (substance neutre sans effet pharmacologique). Les mêmes indications: pathologies*

*organiques et/ou psychologiques, du diabète aux lésions médullaires, en passant par ce que les sexologues nomment l'angoisse de performance. Et les mêmes contre-indications strictes: prise de dérivés nitrés en cas d'angine de poitrine et insuffisance cardiaque grave ».*

On y retrouve ainsi la promesse marketing de Lilly, à savoir 24h d'effet ininterrompu, alors qu'à aucun moment n'est fait mention du fait que la prise quotidienne de CIALIS est fortement déconseillée (contrairement à VIAGRA), ou que les interactions médicamenteuses sont beaucoup plus nombreuses avec CIALIS...

Le message est passé.

Il est difficile d'utiliser actuellement la communication par voie de presse comme une tactique « anti-générique », car elle s'intéresse essentiellement aux lancements de produits « phares » (à l'instar de PROZAC ou VIAGRA) voire à la tombée dans le domaine public de certaines grosses molécules ! (Comme dans le cas de l'oméprazole en avril 2004).

Un épiphénomène a pourtant été observé en septembre 2003 : la presse a permis d'informer les patients de l'alignement du prix de nombreuses molécules au TFR, notamment le LEXOMIL, discréditant ainsi toute tentative de substitution par le pharmacien.

L'évolution prochaine du contexte réglementaire vers un élargissement du nombre de groupes génériques soumis au TFR, qui s'accompagnera dans la plupart des cas d'un alignement du prix du princeps, pourrait donner une réelle dimension tactique à la communication indirecte.

En effet, bien qu'un alignement ait un impact négatif sur les profits, il peut permettre de limiter l'érosion des ventes, car dans le cas d'une égalité de prix le générique n'a

plus de « raison d'être ». Seulement comme il subsiste une incitation financière du pharmacien à substituer (en raison des remises importantes dont il bénéficie), l'alignement ne pourra avoir un impact positif sur les ventes du princeps que si les patients en sont informés.

#### **2.3.4.3 L'enjeu de la fidélisation**

Tant que le patient français ne sera pas financièrement incité à accepter la substitution, il sera amené à devoir faire un choix entre le princeps et son générique. Le princeps possède naturellement l'avantage d'être le produit « original », alors que le générique, lui, a « tout à prouver ». Afin de dissuader le patient d'accepter un générique, le princeps va devoir développer des avantages différenciants pour le fidéliser.

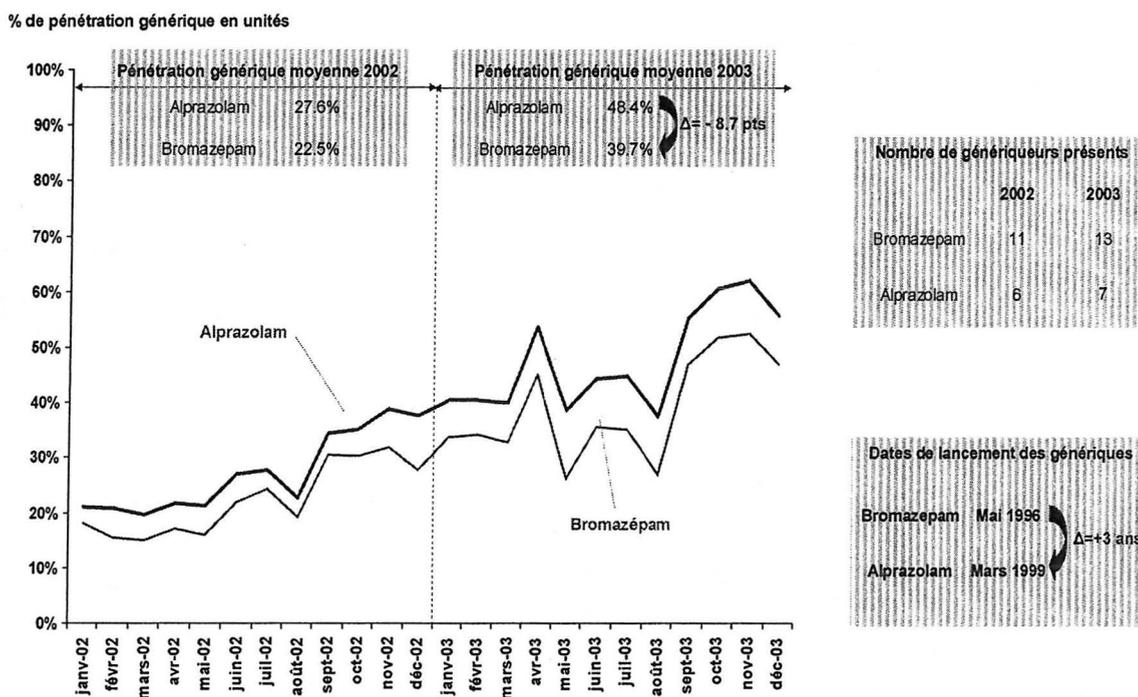
L'avantage concurrentiel le plus évident que possède un princeps est sa notoriété. Pourtant, dans le cas spécifique du médicament, cet avantage ne paraît pas peser lourd pour les patients : l'antidépresseur PROZAC, jouissant d'une notoriété sans précédent, était substitué à plus de 65% en 2004.

**Ainsi, pour développer une véritable fidélisation au princeps, c'est l'aspect pratique qui peut permettre de limiter l'acceptation des génériques.**

Le meilleur exemple de produit pour lequel un avantage pratique a permis de limiter la pénétration générique est le LEXOMIL : sa forme « baguette-quadriscable » particulièrement appréciée par les patients étant une marque protégée, les génériqueurs ont du développer des comprimés de forme différente.

La comparaison de la pénétration générique de LEXOMIL à celle de XANAX (autre anxiolytique dont les volumes de ventes sont équivalents sur la période étudiée) permet d'apprécier l'impact de cet avantage de LEXOMIL sur les génériques : malgré une entrée plus précoce des génériques et un nombre de génériqueurs présents plus nombreux, la forme baguette exclusive de LEXOMIL lui a permis de limiter la pénétration des génériques de près de 9 points en 2002 et 2003 (cf. graphe 8).

Graph 8. Comparaison des pénétrations génériques sur XANAX et LEXOMIL



Note : les volumes de ventes en unités de ses deux molécules sont comparables en 2002 et 2003

Source: Pharma GERS

Toutefois, malgré les résultats intéressants concernant le LEXOMIL, il faut savoir que d'après le sondage CREDOC de juillet 2003, **pour 43% des personnes interrogées le médicament est cité comme première cause de la crise de la Sécurité sociale**, pour les raisons suivantes :

- ils sont trop consommés (20%),
- ils sont trop prescrits (12%),
- les médicaments pour les petits problèmes sont remboursés (11%).

Il convient donc de relativiser l'impact que pourraient avoir des actions sur les patients dans la mesure où ceux-ci sont de plus en plus sensibles à la réduction des dépenses de santé, et où ces efforts seraient vains si le choix du princeps venait à nécessiter une implication financière de leur part.

## **2.4 SE REMUNERER GRACE AUX GENERIQUES**

### **2.4.1 Commercialiser son propre générique**

Propriétaires de leurs données cliniques, ainsi que de tous les brevets protégeant éventuellement la spécialité (forme galénique, couleur...), les laboratoires princeps disposent évidemment de quelques avantages par rapport aux génériqueurs indépendants :

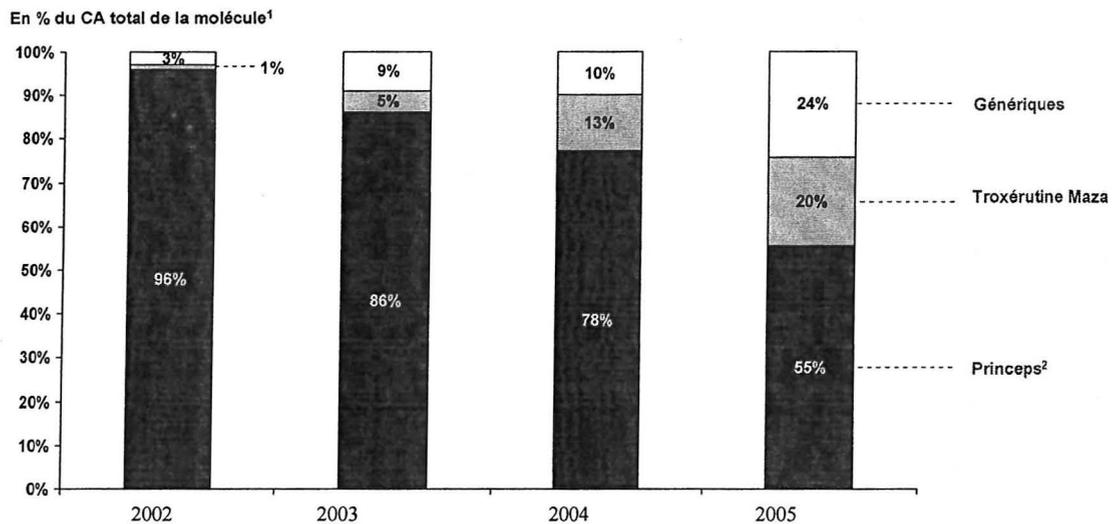
- D'une part, ils sont en mesure de détenir une ou plusieurs AMM supplémentaires avant la fin de période d'exclusivité des données cliniques

protégeant leur princeps, ce qui leur octroie une longueur d'avance lors du lancement de leurs propres génériques,

- D'autre part, ils ont le privilège de commercialiser un générique identique en tout point au princeps, ce qui constitue un avantage non négligeable auprès des pharmaciens et des patients.

Il apparaît dans certains cas que la commercialisation de son propre générique par un laboratoire permet effectivement de capter une part de marché parfois non négligeable et de compenser ainsi une partie de la perte des ventes du princeps. C'est ainsi le cas de la Troxérutine Mazal, autogénérique de VEINAMITOL 3500 mg et de RHEOFLUX 3500 mg, lancé par le laboratoire Negma en juillet 2000. La Troxérutine Mazal, en captant environ 40% des ventes de génériques entre 2000 et 2003, a permis au laboratoire Negma de conserver pendant cette même période plus de 75% du chiffre d'affaires généré par la Troxérutine 3500 mg (cf. graphe 9).

Graph 9. Autogénérique : cas troxérutine 3500 mg

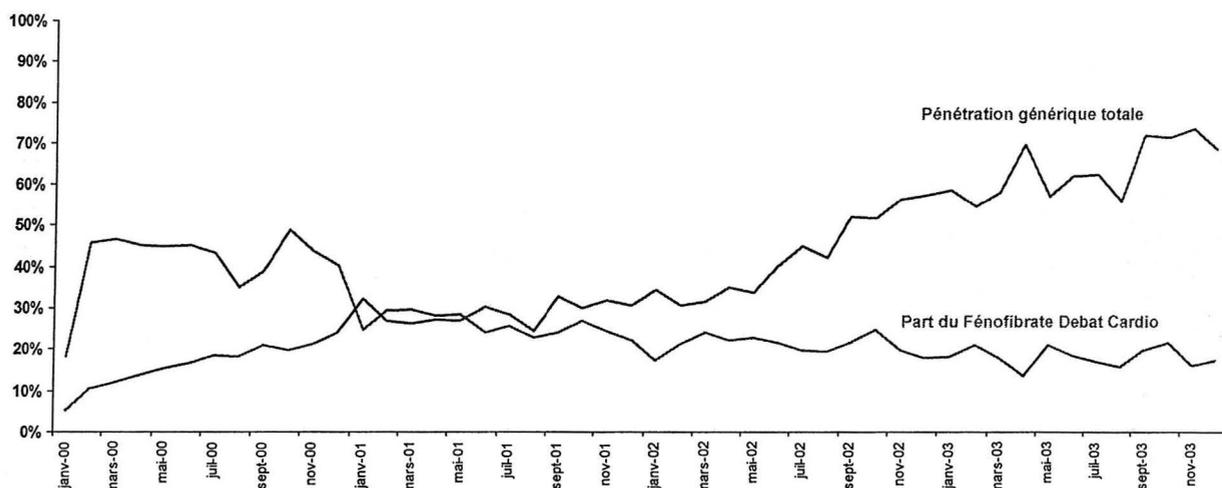


Source GERS 2005

Toutefois, cet « effet de compensation » ne se vérifie pas systématiquement, comme l'indique l'exemple de LIPANTHYL 200 mg de Fournier, qui a commercialisé en janvier 2000 un générique « de défense », le Fénofibrate Debat Cardio (devenu depuis Fénofibrate Fournier). Malgré un démarrage intéressant durant l'année 2000, qui a vu son générique capter 43% des volumes de génériques vendus, le Fénofibrate Debat Cardio n'a pu maintenir sa performance en raison notamment de la forte augmentation du nombre de génériqueurs présents sur ce marché : ils sont passés de 7 à 17 entre 2000 et 2003. En 2003, le Fénofibrate Debat Cardio ne captait plus que 18% des unités de génériques de Fénofibrate 200 mg vendues (cf. graphe 10).

Graph 10. Autogénérique : cas LIPANTHYL 200mg

% de pénétration générique en unités<sup>1</sup>



	2000	2001	2002	2003
Nombre de génériques présents	7	13	15	17
Pénétration générique totale	17%	29%	42%	64%
Part du Fénofibrate Debat Cardio	43%	26%	21%	18%

Source GERS 2005

**L'efficacité de cette tactique est donc très aléatoire.**

En effet, une forte intensité concurrentielle s'est développée sur le marché des génériques depuis l'octroi du droit de substitution aux pharmaciens en 1999. Ceux-ci ayant pris l'habitude de commander les génériques en direct et de limiter le nombre de leurs fournisseurs, l'efficacité de cette tactique **dépend maintenant essentiellement de la capacité du laboratoire à proposer une gamme large de génériques (logique de catalogue), des conditions commerciales avantageuses et de sa force de vente.**

Dans ce contexte, il est donc clair que les laboratoires les plus susceptibles de bénéficier de cet « effet de compensation » sont ceux disposant d'une filiale générique performante.

C'est ce phénomène qui a conduit à l'accélération récente (depuis 2003) de la décroissance de la part de la Troxérutine Mazal, la filiale du laboratoire Negma ne proposant qu'un très faible nombre de produits.

Le laboratoire Negma a donc pris la décision de changer de représentant pour la commercialisation de sa spécialité. Il informe ainsi les pharmaciens dans une lettre parue dans le Moniteur des pharmacies (n°2558, 20 novembre 2004) que le génériqueur Biogaran sera désormais le représentant commercial exclusif de la Troxérutine Mazal 3500 mg sachets. Notons que cet accord d'exploitation commerciale permettra au laboratoire Biogaran de renforcer sa faible présence sur la troxérutine.

#### **2.4.2 Signer des accords avec les génériqueurs**

La signature de divers accords avec les génériqueurs est conditionnée par la possession par le laboratoire princeps d'une **AMM bis**, appelée aussi duplicata d'AMM.

L'obtention d'une telle AMM se fait en moyenne en 6 à 9 mois, et pour chacun de leurs produits majeurs, les laboratoires peuvent en posséder plusieurs.

Celles-ci leur permettent soit de commercialiser un autogénérique, soit de négocier des accords avec des génériqueurs.

Depuis 2000, le co-marketing d'un produit est autorisé, et **il est possible d'avoir un laboratoire commercialisant un produit alors qu'il n'est pas titulaire de l'AMM.**

Les noms des deux laboratoires apparaissant alors sur la boîte.

Deux cas d'accords peuvent donc se présenter :

- L'AMM bis est cédée à un génériqueur, qui en devient alors le titulaire et se trouve lié avec le laboratoire princeps par un **contrat de manufacturing**
- Un **accord d'exploitation commerciale** est signé : le laboratoire princeps reste titulaire de l'AMM mais c'est le génériqueur qui en est l'exploitant

Ces accords sont généralement secrets et leurs termes financiers ne sont bien entendu pas divulgués, mais ils permettent dans tous les cas au laboratoire princeps de **recupérer une part non négligeable des ventes de génériques** (jusqu'à 45% du prix fabricant hors taxe du générique).

Le choix du génériqueur avec qui l'accord est signé est donc déterminant : s'il est bien installé, sa part de marché sera importante. Cela explique que le laboratoire GSK ait signé avec Biogaran, un accord de commercialisation des Paroxétine BGR.

Le laboratoire princeps étant en mesure d'imposer des prix de vente élevés qui alourdissent le coût de revient du générique, les accords d'approvisionnement en principe actif sont économiquement peu intéressants pour les génériqueurs.

Le seul intérêt pour eux est de bénéficier en contrepartie d'une **autorisation de pré-entrée exclusive**, qui permet au génériqueur de commercialiser son générique **jusqu'à 6 mois avant l'expiration du brevet du princeps** et l'arrivée des autres génériqueurs.

Le marché générique étant actuellement saturé et relativement « verrouillé », l'exclusivité de la pré-entrée peut permettre aux génériqueurs concernés, soit d'ouvrir de nouveaux comptes en conquérant de nouvelles officines, soit de fidéliser certains clients en passant du statut de fournisseur occasionnel à celui de fournisseur

principal. Ceci est d'autant plus facile que le génériqueur étant seul sur ce marché, il n'y a pas de guerre de remises.

Pour que cette pré-entrée présente un intérêt pour le génériqueur, il faut que la rotation de la molécule soit suffisante, et que la période d'exclusivité soit la plus longue possible.

La pré-entrée accordée est, en moyenne, de trois mois avant l'expiration.

Le cas plus récent du Zolpidem Irex est une exception : il a bénéficié de 6 mois d'exclusivité car il s'agissait en fait du propre de générique de Stilnox de Sanofi Synthélabo, déjà titulaire de l'AMM du produit princeps, et que le but principal de son lancement précoce n'était pas de compenser l'érosion des ventes du princeps, mais de promouvoir la filiale générique Irex.

## **2.5 MODIFIER LE PRIX OU LE STATUT DU PRODUIT**

### **2.5.1 Les changements de prix**

L'existence même du médicament générique trouve sa justification économique dans le différentiel de prix qui existe avec la spécialité princeps. La modification du prix du princeps peut donc parfois influencer sur la pénétration générique.

### **2.5.1.1 Alignement au prix des génériques sans Tarif forfaitaire de responsabilité (TFR)**

Cette tactique consiste à annuler l'avantage économique de la substitution, via l'alignement du prix du princeps sur celui du ou des génériques concurrent(s), en l'absence d'un TFR.

*Cas du CLAMOXYL (cf. graphe 11)*

En 1996, SmithKline Beecham a aligné les prix de la plupart des formulations de CLAMOXYL sur ceux des versions génériques les moins chères. Cette décision, « spectaculaire » pour l'époque, faisait suite aux pressions exercées par la CNAM sur les médecins généralistes pour que ces derniers prescrivent en priorité, pour un certain nombre de molécules, les génériques commercialisés (une lettre leur avait été envoyée en juillet 1996 qui mentionnait notamment CLAMOXYL).

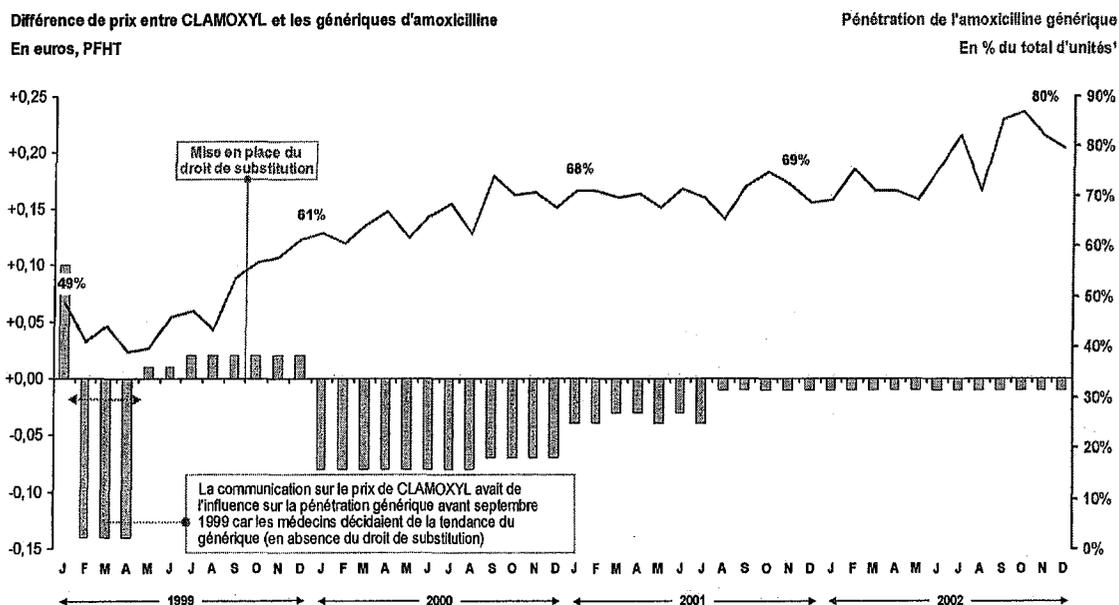
SmithKline Beecham estimait que l'amoxicilline demeurait une molécule incontournable en antibiothérapie et qu'elle présentait encore un potentiel de croissance. Le groupe se devait donc de protéger ses positions en limitant le basculement des prescriptions vers les génériques.

SmithKline Beecham récupéra sa part de marché en volume en l'espace de quelques mois. Les médecins généralistes recommencèrent à prescrire CLAMOXYL dès le mois d'octobre 1996 : la part des prescripteurs passa ainsi de 57% en septembre à 95% en décembre.

A l'époque, le droit de substitution n'existait pas encore en France et les généralistes privilégiaient les princeps aux génériques (cf C.1.1).

Graphe 11. Alignement du prix sans TFR

**Etude du cas CLAMOXYL**  
(250 mg / 5 ml x 60 ml solution)



Source IMS 2003

En 1999, les prix des différentes formes galéniques furent à nouveau baissés (-17% en moyenne selon les formes), la concurrence par les prix sur le marché de l'amoxicilline obligeant le groupe à réagir en réalignant à nouveau ses prix sur ceux des génériques.

Au total, entre 1996 et 1999, les prix de CLAMOXYL ont baissé, selon les formes, de 30 à 50%.

Ainsi cette tactique ne s'est avérée payante que sur une courte période : dès 1999, en raison essentiellement de l'instauration du droit de substitution, les ventes de CLAMOXYL ont enregistré un recul important. Cette tactique a entraîné CLAMOXYL

dans une spirale baissière : la riposte des génériqueurs dès 1997 a en effet été de procéder à leur tour à des baisses de prix. Le maintien de son prix en-dessous de celui des génériques n'a pas entravé la régulière progression de la pénétration générique, cette fois pilotée par le pharmacien incité financièrement à délivrer des génériques. De plus, les baisses de prix de CLAMOXYL ont engendré des baisses de marge et une certaine « rancœur » des pharmaciens à l'encontre de GSK.

#### **2.5.1.2 Politiques de prix face à un TFR**

Confrontés à l'instauration d'un TFR, les laboratoires princeps disposent d'une marge de manœuvre étroite. L'alternative est :

- Maintenir le prix de vente du princeps au-dessus du TFR, voire l'augmenter
- Aligner le prix de vente du princeps sur le TFR et supprimer de fait l'intérêt économique à prescrire ou substituer un générique. D'où l'opposition de certains génériqueurs à l'instauration des TFR qui considèrent que ce système remet en cause les perspectives de développement du marché des génériques, l'alignement du prix du princeps sur le TFR rendant alors, selon eux, « inutile » la substitution générique. Ce risque n'est d'ailleurs pas écarté par les responsables de la CNAM.

En octobre 2003, un TFR fut imposé dans 29 groupes au sein desquels la pénétration générique était comprise entre 10% et 45%. Depuis 2 autres vagues se sont succédées et aujourd'hui 116 groupes génériques sont soumis au TFR soit 60 molécules molécules. Pour les groupes soumis au TFR avant 2006, lorsque que le prix du princeps s'aligne sur celui du générique, les parts de marché des princeps et des génériques sont à peu près équivalentes. En revanche, pour les groupes dans

lesquels l'alignement n'a pas eu lieu, les parts de marché des génériques ont dépassé celles des princeps. Pour les groupes soumis au TFR depuis 2006, il n'y a pas de grandes différences entre les groupes TFR avec alignement et ceux sans alignement. Enfin, au sein des groupes génériques non soumis au TFR, les prix des princeps s'alignent dans 20 classes sur 209 (soit 3,5 % des ventes). Dans 13 de ces groupes, les ventes de génériques ont largement pris le pas sur celles des princeps.

Groupes génériques soumis au TFR en 2006, selon que les prix du princeps s'est aligné ou non sur le TFR

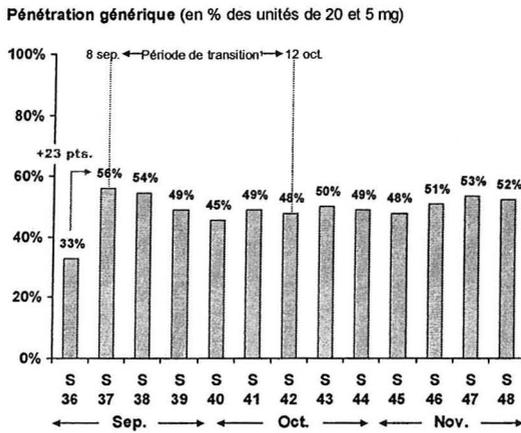
Groupes génériques	Vague TFR 2003				
	Contribution à la croissance (en points de %)		Taux de croissance 2005-2006 (en %)	Part de marché (en %)	
	2005	2006		2005	2006
Groupe TFR sans alignement du prix du princeps	-0,03	-0,06	-22	100	100
Génériques	0,00	-0,04	-22	73	74
Princeps	-0,03	-0,02	-24	27	26
Groupe TFR avec alignement du prix du princeps	-0,06	-0,21	-21	100	100
Génériques	-0,01	-0,09	-18	45	46
Princeps	-0,04	-0,13	-23	55	54
Groupes génériques	Vague TFR 2005				
	Contribution à la croissance (en points de %)		Taux de croissance 2005-2006 (en %)	Part de marché (en %)	
	2005	2006		2005	2006
Groupe TFR sans alignement du prix du princeps	-0,03	-0,03	-19	100	100
Génériques	0,03	0,02	29	52	81
Princeps	-0,06	-0,05	-69	48	19
Groupe TFR avec alignement du prix du princeps	-0,13	-0,15	-21	100	100
Génériques	0,09	0,04	14	38	56
Princeps	-0,22	-0,19	-43	62	44
Groupes génériques	Vague TFR 2006				
	Contribution à la croissance (en points de %)		Taux de croissance 2005-2006 (en %)	Part de marché (en %)	
	2005	2006		2005	2006
Groupe TFR sans alignement du prix du princeps	-0,02	-0,03	-28	100	100
Génériques	0,00	0,01	151	9	31
Princeps	-0,02	-0,04	-45	91	69
Groupe TFR avec alignement du prix du princeps	-0,05	-0,17	-25	100	100
Génériques	0,05	0,05	32	22	38
Princeps	-0,11	-0,21	-41	78	62

Source : GERS, Alsasap, traitement DREES, 2007

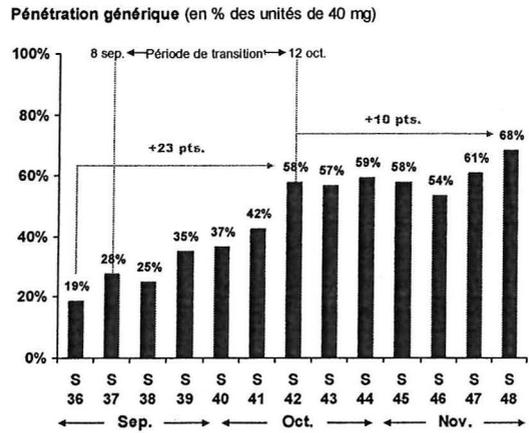
L'étude de l'évolution de la pénétration générique durant les premières semaines suivant l'application du TFR montre que l'alignement d'un princeps permet d'enrayer la croissance de la pénétration générique (cf. graphe 12).

Graph 12. Evolution de la pénétration générique suite à un TFR

**Cas 1: Enalapril**  
Alignement de RENITEC



**Cas 2: Propranolol**  
Non alignement d'AVLOCARDYL

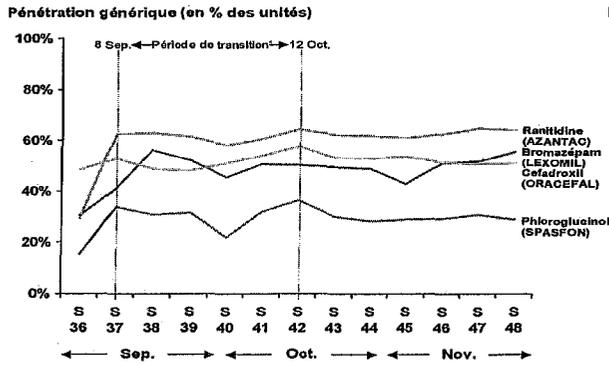


Source: GERS, 2006. Pour vendre les produits portant l'ancien prix sans impact sur le remboursement au patient

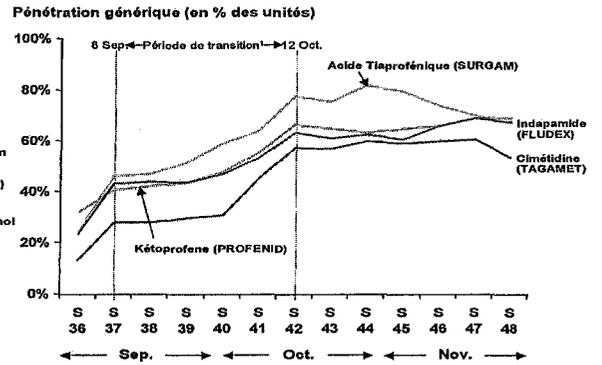
On peut aussi remarquer que la pénétration générique sur les princeps alignés suit une tendance similaire quelle que soit l'aire thérapeutique, ce qui n'est pas le cas des princeps non alignés (cf. graphe 13).

Graph 13. Pénétration générique en fonction de l'aire thérapeutique

Principes alignés sur le TFR



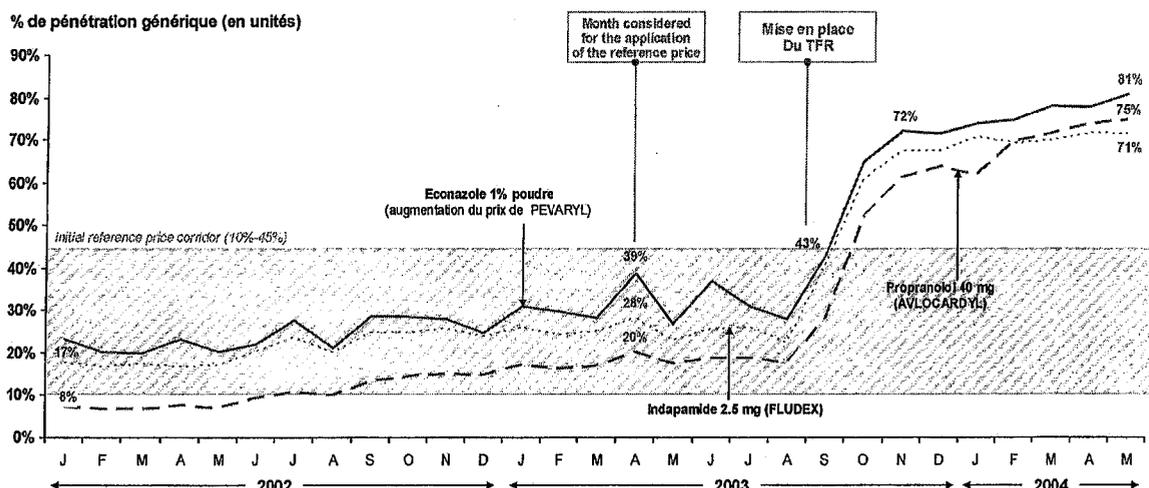
Principes non alignés sur le TFR



Source: GERS 2006

Aussi, le cas de PEVARYL (éconazole), seul principes non aligné ayant augmenté son prix, montre qu'en cas de non alignement, la différence de prix ne semble pas influencer la tendance de la pénétration générique (cf. graphe 14).

— Graphe 14. Evolution de la pénétration générique en cas de non alignement au TFR —



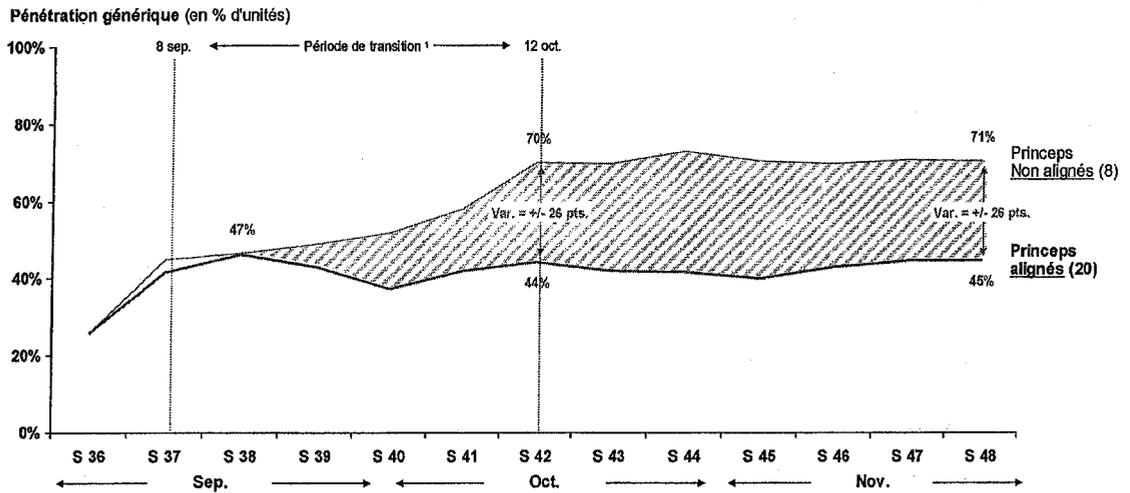
Source: Pharmie GERS (2005) Pour vendre les produits portant l'ancien prix sans impact sur le remboursement au patient

Pour les principes dont le prix est aligné au TFR, la pénétration générique est inférieure en moyenne de 26 points par rapport à celle des principes non alignés.

Cette différence est relativement stable durant les premières semaines suivant l'application du TFR (cf. graphe 15).

Graph 15. Influence de l'alignement sur la pénétration générique

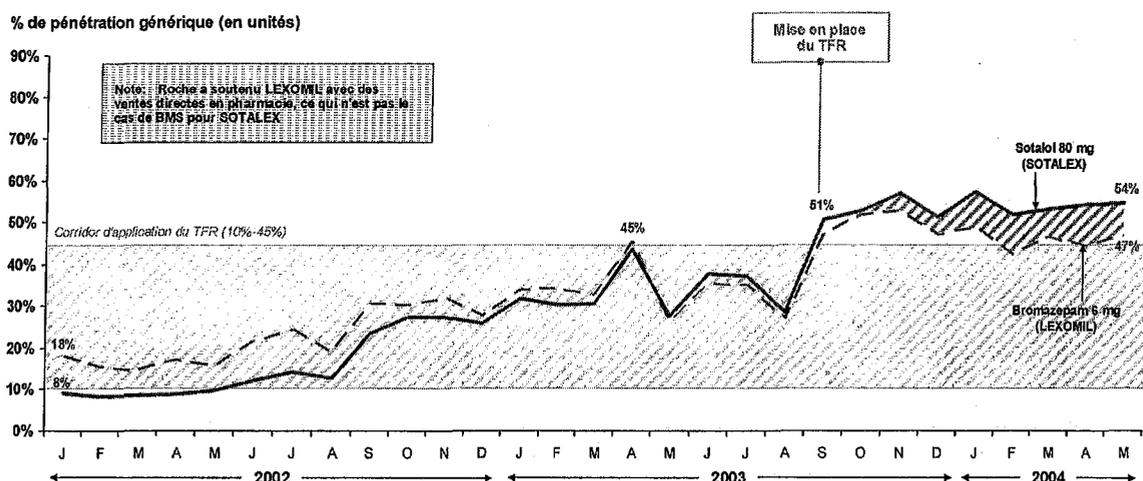
Tous principes actifs



Source: PharmaGERS 2006. Pour vendre les produits portant ancien prix sans impact sur le remboursement au patient

Cependant, comme le démontrent les exemples de SOTALEX et de LEXOMIL, l'alignement au prix du TFR ne paraît pas suffisant pour garantir une stagnation durable de la pénétration générique (cf. graphe 16).

Graph 16. Alignement au TFR, impact à long terme



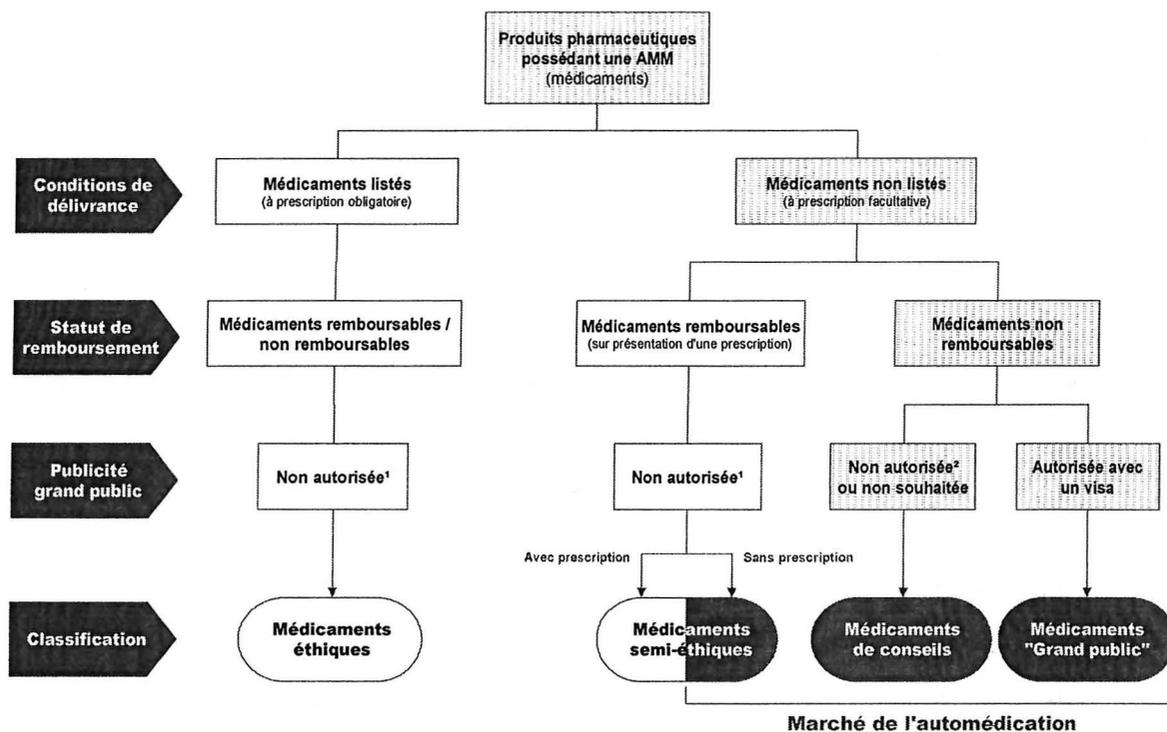
Source: Pharma GERS 2005. Pour vendre les produits portant l'ancien prix sans imposer le remboursement au patient

## 2.5.2 Le switch "Rx-to-OTC"

En France, le marché de l'automédication est composé :

- de médicaments dits « de conseils », non listés non remboursables, qui sont en général proposés au patient par le pharmacien,
- de médicaments dits « grand public », non listés non remboursables, pour lesquels un visa a été accordé, promus comme des produits de grande consommation
- des médicaments « semi-éthiques » c'est-à-dire à prescription médicale facultative, pouvant être achetés sans prescription médicale, mais remboursables sur prescription.

Figure 7. Classification des produits pharmaceutiques



Source: Smart Pharma Consulting

2005

¹ Sauf rares exceptions (vaccins, ...) – ² cas des médicaments narcotiques et psychotropes

Le switch « Rx-to-OTC » d'un médicament se caractérise dans tous les cas par le lancement sur le marché de vente d'une forme grand public du médicament, c'est-à-dire non listée et non remboursée, vendue sans prescription médicale en pharmacie.

Il convient toutefois de rappeler qu'il existe des freins à un « switch Rx-to-OTC » :

- Sur le plan thérapeutique, tous les produits ne sont pas candidats à un « switch Rx-to-OTC », car ils doivent remplir des critères stricts compatibles avec les obligations de santé publique (efficacité du produit, limitation des indications thérapeutiques aux pathologies bénignes et absence d'effets indésirables graves...).

De fait, le champ des switches se limite à un nombre restreint de classes

thérapeutiques (à savoir les analgésiques, les produits de la sphère ORL, certains traitements dermatologiques, de la sphère digestive...) ;

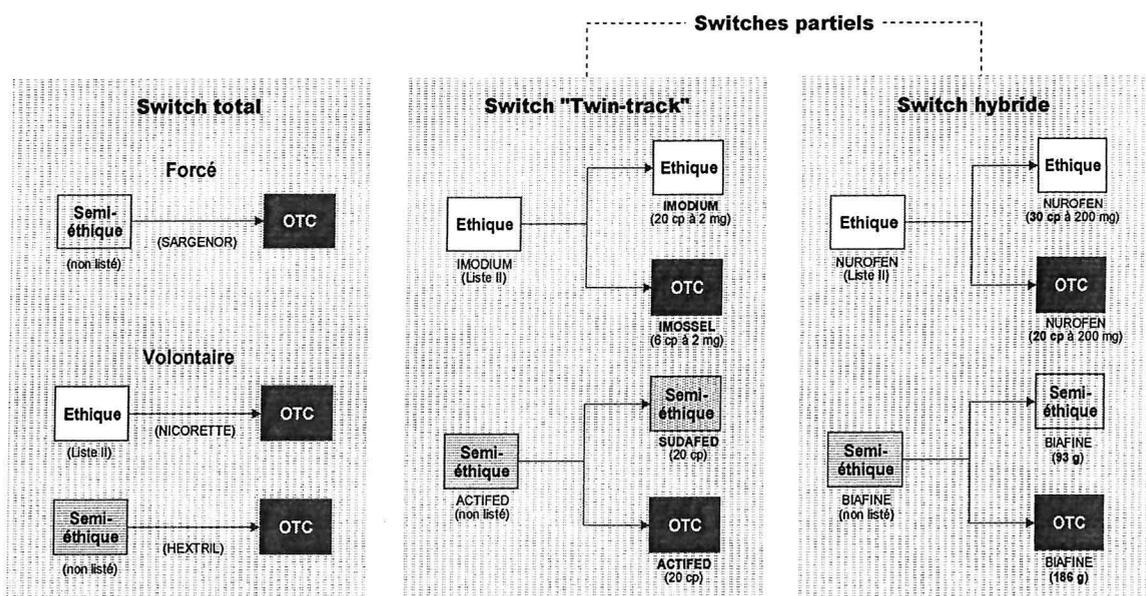
- Les médicaments d'automédication sont en général destinés à être promus comme des produits de grande consommation (communication *direct to consumer*), ce qui induit donc des **investissements promotionnels élevés**, en raison de l'importance des budgets publicitaires (télévision et presse grand public, notamment).

La commercialisation d'un produit OTC n'est alors rentable que si le produit dégage des niveaux de vente élevés ;

- Les patients français sont encore peu enclins à payer leurs médicaments. Ainsi, **l'atonie du marché OTC et les mécanismes de transferts de consommation vers des équivalents thérapeutiques remboursables limitent considérablement les perspectives commerciales des » switches Rx-to-OTC ».**

Les « switches Rx-to-OTC » sont de trois types: le « switch total », le « switch Twin-track » et le « switch hybride » (cf. figure 8).

Figure 8. Les options du switch Rx-to-OTC



Note : un médicament est dit "listé" s'il est inscrit sur l'une des listes de substances toxiques (liste I et liste II)

Source : Smart Pharma Consulting | 2006

Le « **switch total** » : Le laboratoire remplace le produit initial, remboursé, listé ou non, par une forme grand public. Ce switch peut se faire à l'initiative du laboratoire détenteur du produit ou être imposé par les Autorités de Santé. Le produit gardant le même nom, cela permet de capitaliser sur la notoriété de la marque pour communiquer auprès du grand public.

On peut citer l'exemple de SARGENOR, qui a subi un « switch total » forcé lors du déremboursement de tous les compléments vitaminés ; ou encore celui d'HEXTRIL.

Le **switch « Twin-track »** : le laboratoire élargi sa gamme en lançant une forme grand public sous un nouveau nom, tout en conservant le produit original

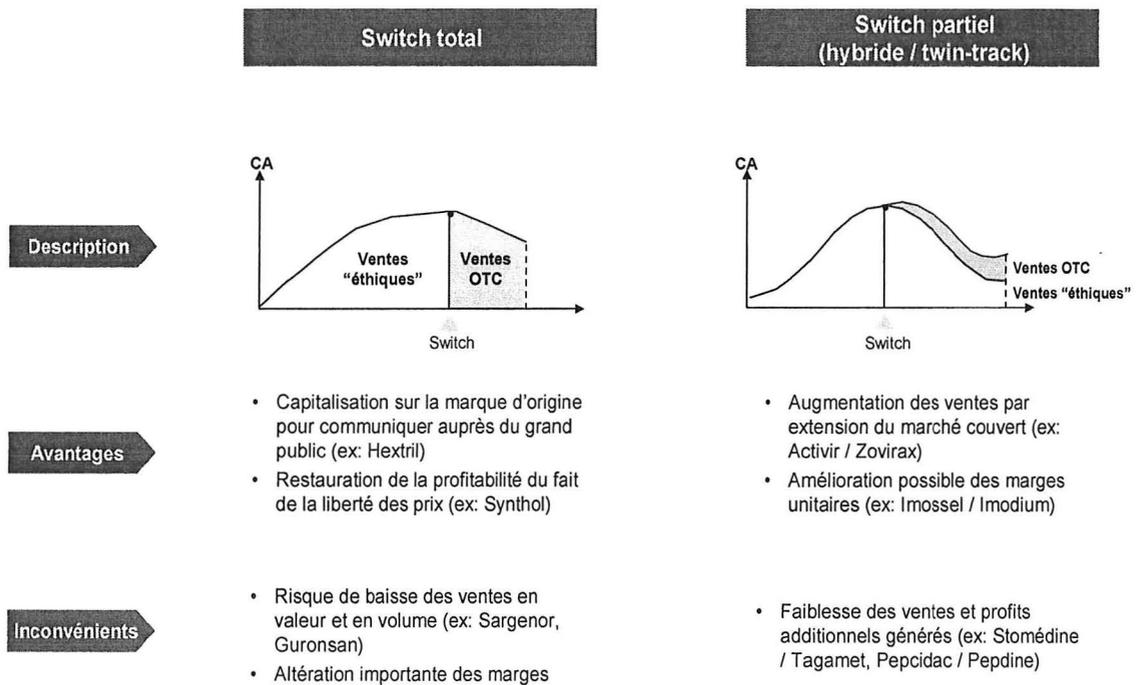
remboursé. La spécialité grand public ayant un nom différent de la spécialité remboursée, sa promotion auprès du grand public est alors possible.

C'est ce qui a été fait par le laboratoire Janssen-Cilag en 1992 : il a élargi sa gamme lopéramide en commercialisant IMOSSEL, version grand public de son produit listé et remboursé IMODIUM. Les deux produits contiennent le même principe actif, au même dosage (2 mg), mais une boîte d'IMOSSEL ne contient que 6 comprimés (contre 20 pour l'IMODIUM), ce qui lui permet de ne pas être listée.

Le « **switch hybride** » : son principe est le même que le switch « Twin-track », mais dans ce cas les deux produits possèdent le même nom, la promotion auprès du grand public de la forme grand public n'est donc pas possible. C'est le cas de BIAFINE, dont le petit tube (93g) est remboursé alors que le grand (186g) ne l'est pas. De même, il existe deux dosages de la spécialité LYSANXIA : le dosage 10mg est remboursé à 65%, alors que le 40mg a été totalement déremboursé en 1998.

Au vu des enjeux des différents types de « switches » (cf. figure 9), le « switch » partiel apparaît comme l'option la moins risquée.

Figure 9. Les enjeux des switches Rx-to-OTC



Source : analyse SPC 2006

**Pourtant, si l'on replace le switch « Rx-to-OTC » dans une optique de défense contre les génériques, seul le « switch total » présente un réel intérêt.**

En effet un « switch partiel », bien qu'il soit moins risqué, permet certes de « transférer » une partie des ventes vers le marché de l'automédication, mais ne présente en aucun cas un quelconque obstacle à la substitution générique.

Dans le cas du « switch » partiel de ZOVIRAX de GSK, la version grand public, ACTIVIR, a été lancée en 1997 soit un an avant l'expiration de la protection du princeps. Depuis l'arrivée des génériques en 1998 jusqu'en 2002, les ventes du princeps ont fortement chuté, d'environ 45% au cours de cette période. Les ventes d'ACTIVIR sont quant à elles demeurées très stables, et en 2002 elles représentaient

un quart des ventes de la spécialité de prescription et 20% de l'ensemble de la franchise ZOVIRAX. Le lancement d'ACTIVIR n'a toutefois pas permis à GSK de limiter l'érosion des ventes de son princeps sur le marché français fortement concurrencé par les génériques, lesquels représentaient en 2002 40% des ventes du groupe aciclovir inscrit au Répertoire (d'après IMS pour Eurostaf).

Le « switch total » d'une forme, quant à lui, permet, en supprimant le princeps des listes de remboursement, de limiter la délivrance de génériques remboursables qui serait alors conditionnée par la prescription en DC. Cette tactique peut présenter un réel intérêt s'il existe un équivalent thérapeutique remboursable et protégé susceptible de bénéficier du transfert de prescriptions.

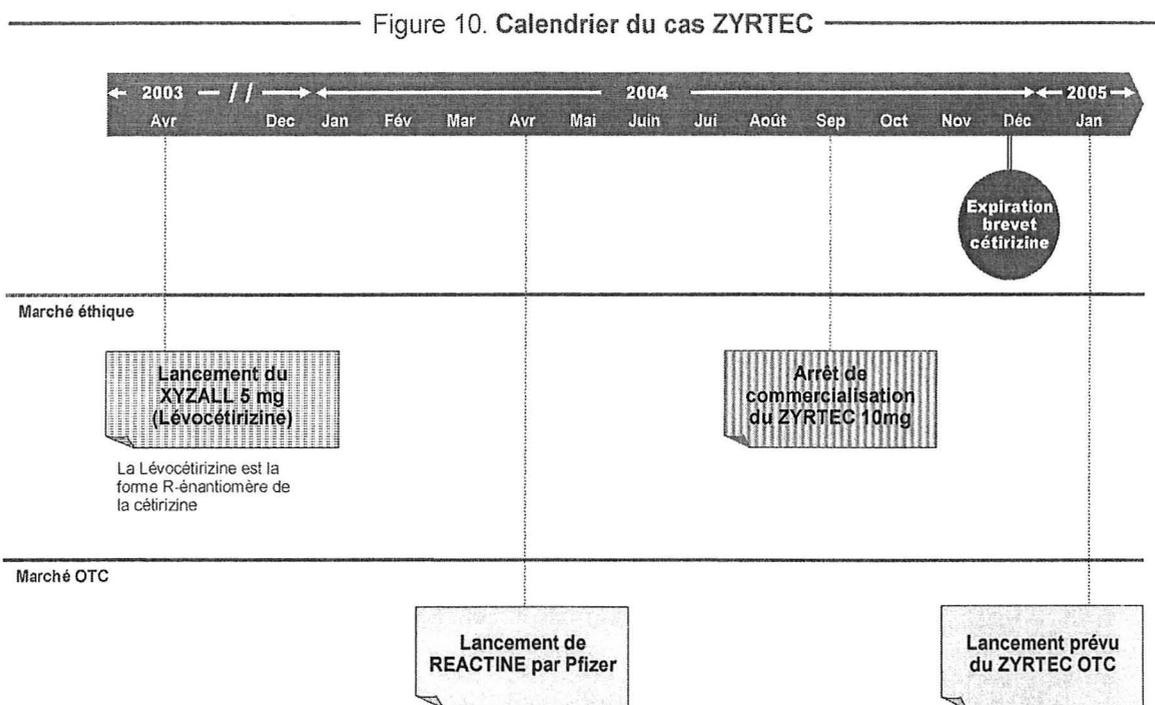
En tant que tactique « anti-générique », le « switch total » est un moyen de défense essentiellement utilisé dans les pays anglo-saxons (Etats-Unis et Royaume-Uni) où le développement du marché de l'automédication est favorisé par les pouvoirs publics. Les contraintes réglementaires en matière d'homologation de produit y sont en effet plus souples et le champ de spécialités candidates à un switch plus large.

Il est pour l'instant difficile d'évaluer l'efficacité d'une telle tactique en France, car aucun des « switches Rx-to-OTC » effectués depuis le droit de substitution ne traduisait une volonté de protection contre d'éventuels génériques.

Le premier exemple est celui de ZYRTEC (cétirizine) du laboratoire UCB Pharma.

## 2.6 Etude du cas ZYRTEC

ZYRTEC 10mg, est un antihistaminique du laboratoire UCB dont le principe actif est la **cétirizine**. Son AMM a été délivrée par l'AFSSAPS pour la première fois en décembre 1987 pour la forme comprimé, et il existe également sous forme de solution buvable depuis octobre 1998 (extension d'indication pédiatrique associée à un nouveau dosage et à une nouvelle forme galénique). Il existe un co-marketing, **VIRLIX**, qui contient également de la kétirizine et qui appartient au laboratoire Sanofi-Aventis France.



### **2.6.1 L'équivalent thérapeutique**

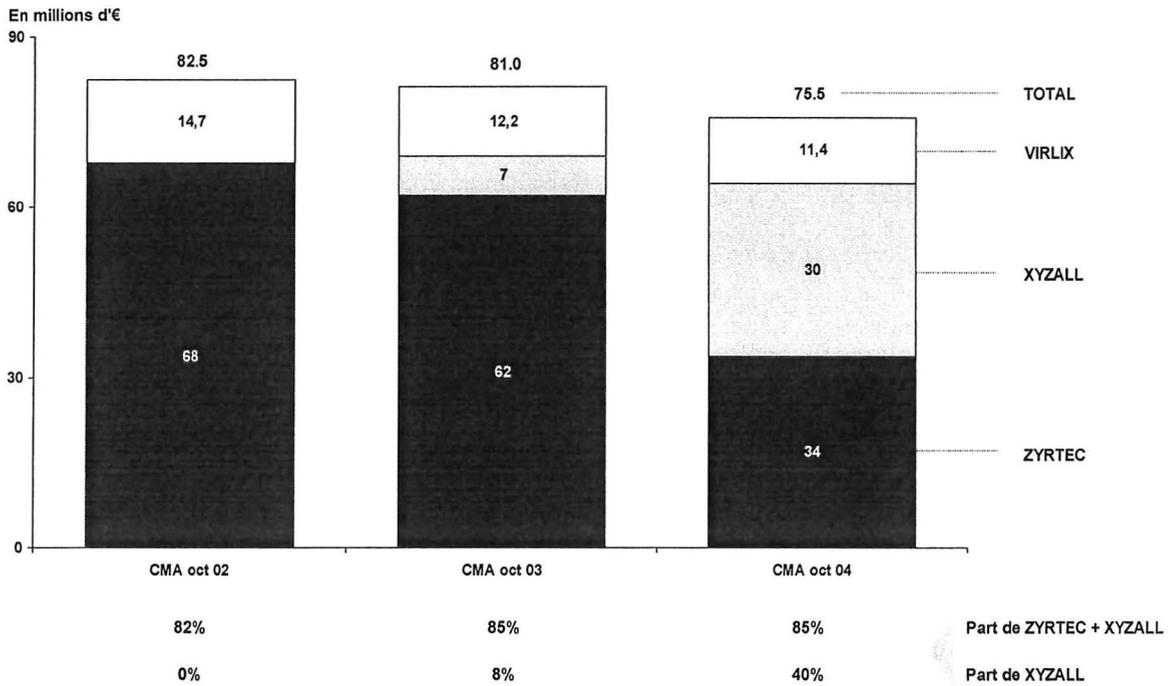
La chute du brevet protégeant la cétirizine est tombé en 2004, dans cette perspective a été lancé en avril 2003 par le même laboratoire, l'équivalent thérapeutique XYZALL 5 mg, dont le principe actif est la lévocétirizine, R-énantiomère de la cétirizine.

Présenté comme le successeur de ZYRTEC auprès des médecins, XYZALL a pour vocation de bénéficier d'un maximum de transferts des prescriptions de ZYRTEC, voire d'autres antihistaminiques concurrents.

Cette nouvelle spécialité a obtenu une ASMR ou A de niveau V (aucune amélioration), et un prix inférieur à celui de ZYRTEC. D'après Noël Renaudin, président du CEPS, « XYZALL a été inscrit avec un prix tel qu'il ne coûte pas plus cher à la collectivité que les génériques de la cétirizine »

D'après l'évolution des ventes de cétirizine entre novembre 2001 et octobre 2004, il est possible de noter que XYZALL a réussi à capter 40% des ventes en valeur de cétirizine (cf. graphe 17).

Graph 17. Evolution du marché de la cétirizine en France<sup>1</sup>



Source: IMS 2005

<sup>1</sup> à l'exception du produit OTC REACTINE

De plus, entre octobre 2003 et octobre 2004, d'un peu plus de 40% des transferts de prescription négatifs de ZYRTEC ont profité à XYZALL (contre seulement 8% pour son co-marketing VIRLIX). Il convient toutefois de noter que durant cette même période, AERIUS (concurrent à base de desloratadine) a profité de près de 30% des transferts négatifs de ZYRTEC, et que la tendance des derniers mois étaient de plus en plus favorable à AERIUS (cf. tableau 1).

TABLEAU 1  
- Transferts négatifs -

Base : total transferts négatifs ZYRTEC

	Oct. 03		Mai 04		Juin 04		Juil. 04		Août 04		Sept. 04		Oct. 04		CMA	
	Nbre	%	Nbre	%												
XYZALL	6.415	27,2%	24.284	42,5%	23.724	40,7%	11.862	40,2%	5.277	35,0%	13.496	44,6%	11.582	37,7%	176.270	41,4%
AERIUS	8.129	34,5%	16.345	28,6%	15.224	26,1%	7.892	26,7%	4.483	29,7%	7.425	24,5%	9.854	32,1%	125.235	29,4%
VIRLIX	553	2,3%	6.305	11,0%	7.379	12,7%	3.456	11,7%	2.008	13,3%	3.736	12,3%	4.577	14,9%	35.043	8,2%
CLARITYNE	3.097	13,1%	3.596	6,3%	3.783	6,5%	2.288	7,8%	1.074	7,1%	2.288	7,6%	2.288	7,4%	33.005	7,7%
TELFAST	1.825	7,7%	1.541	2,7%	1.915	3,3%	1.681	5,7%	607	4,0%	934	3,1%	654	2,1%	14.029	3,3%
KESTIN	1.438	6,1%	2.615	4,6%	3.876	6,7%	747	2,5%	654	4,3%	981	3,2%	841	2,7%	19.193	4,5%
MIZOLLEN	498	2,1%	934	1,6%	1.027	1,8%	560	1,9%	187	1,2%	234	0,8%	140	0,5%	7.096	1,7%
PRIMALAN	387	1,6%	654	1,1%	981	1,7%	420	1,4%	327	2,2%	514	1,7%	280	0,9%	7.316	1,7%
TINSET	608	2,6%	234	0,4%	140	0,2%	514	1,7%	327	2,2%	327	1,1%	140	0,5%	4.552	1,1%
POLARAMINE	608	2,6%	607	1,1%	234	0,4%	93	0,3%	140	0,9%	327	1,1%	374	1,2%	4.518	1,1%
<b>TOTAL transferts négatifs ZYRTEC</b>	<b>23.558</b>	<b>100,0%</b>	<b>57.114</b>	<b>100,0%</b>	<b>58.282</b>	<b>100,0%</b>	<b>29.514</b>	<b>100,0%</b>	<b>15.084</b>	<b>100,0%</b>	<b>30.262</b>	<b>100,0%</b>	<b>30.729</b>	<b>100,0%</b>	<b>426.257</b>	<b>100,0%</b>

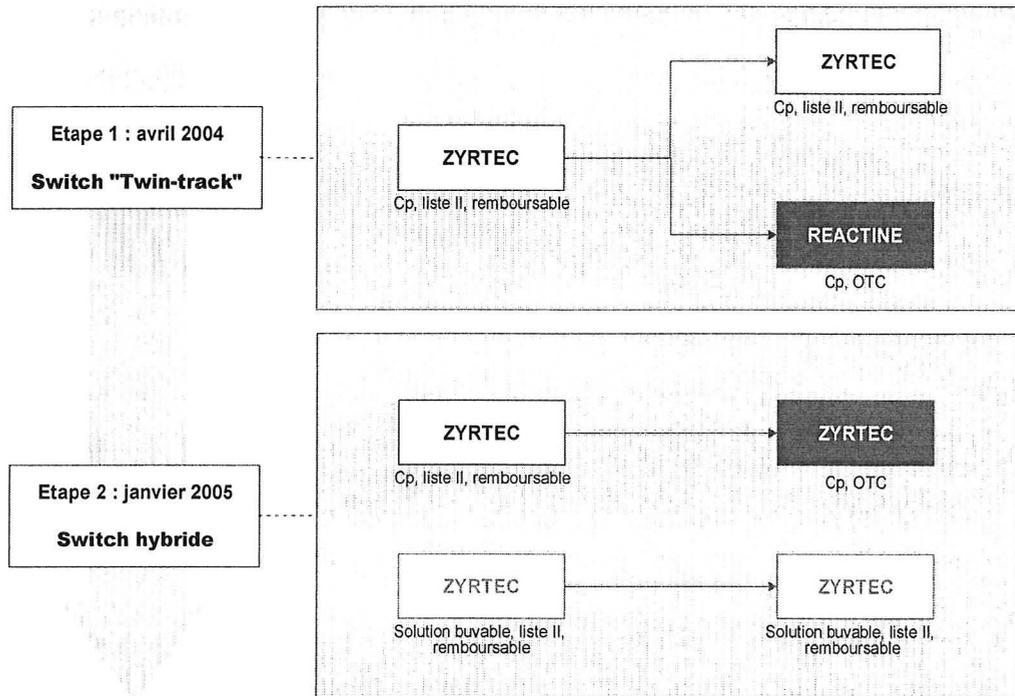
Source: Thalès 2005

## 2.6.2 Le « switch Rx-to OTC »

ZYRTEC appartient à une classe thérapeutique éligible pour l'automédication, le laboratoire UCB a donc décidé de « switcher » totalement la forme comprimé tout en conservant la forme buvable, toujours protégée.

Ce « switch » s'est opéré en deux étapes :

Figure 11. ZYRTEC : un switch en deux étapes



Source: Smart Pharma Consulting 2005

### 2.6.3 Le « switch twin-track »

Le laboratoire UCB signe un accord avec le laboratoire Pfizer, autorisant ce dernier à commercialiser une spécialité à base de cétirizine, 8 mois avant l'expiration de son brevet, en échange de quoi il s'approvisionne en principe actif auprès du laboratoire UCB.

En avril 2004, la spécialité grand public REACTINE est lancée à grands renforts de publicité à la télévision et dans la presse par le laboratoire Pfizer. Elle contient de la cétirizine dosée à 10mg en boîte de 7 comprimés.

Ce premier « switch » permet au laboratoire UCB de se rémunérer sur les ventes de REACTINE. Les ventes cumulées de REACTINE depuis son lancement

représentaient 3.5 millions d'euros en octobre 2004 (en prix pharmacien HT, d'après IMS).

#### **2.6.4 Le « switch hybride »**

Le 15 septembre 2004, la commercialisation du ZYRTEC 10 mg (boîte de 15 comprimés) est arrêtée. La version ZYRTEC grand public, contenant seulement 7 comprimés comme son équivalent REACTINE est commercialisée depuis 2005. Bien que la forme comprimé soit totalement « switchée », le « switch » est dit « hybride » car la solution buvable reste, elle, sous prescription et remboursable. Ayant obtenu son AMM en novembre 1996, ses données cliniques l'ont protégé jusqu'en novembre 2006. Par contre, comme elle porte le nom « ZYRTEC », la communication auprès du grand public était interdite pour la forme comprimé en automédication.

La suppression du ZYRTEC éthique a deux objectifs :

Empêcher la substitution en supprimant le princeps. La délivrance de générique de cétirizine ne pourra donc se faire que sur prescription en DC ou par substitution d'une ordonnance de VIRLIX (Co-marketing de Sanofi-Synthélabo)

Forcer le transfert des prescriptions de ZYRTEC vers l'équivalent thérapeutique remboursé : le XYZALL ; tout en sachant qu'il est fort possible que les concurrents bénéficient également de transferts de prescriptions (AERIUS, CLARITYNE...)

Enfin, la commercialisation de la version grand public va permettre de capitaliser sur la notoriété de la marque « ZYRTEC » et ainsi de développer la franchise cétirizine sur le marché de l'automédication , en temps que produit de conseil.

### **2.6.5 La communication du laboratoire UCB Pharma autour du cas ZYRTEC**

En officine, il est difficile de ne pas faire le lien entre l'annonce du retrait de ZYRTEC par UCB pharma début septembre 2004 et la chute du brevet de ce même produit, deux mois plus tard. Le « cas ZYRTEC » a fait couler beaucoup d'encre en ce moment dans la presse spécialisée.

UCB Pharma s'explique

Ce point sensible fait l'objet d'un article dans le Moniteur des pharmacies de Juin 2004 « les mauvaises langues diront que ce mauvais tour joué aux génériques était prémédité » affirme l'auteur, malgré une analyse réaliste de la tactique du laboratoire belge : « en se retirant, non seulement ZYRTEC se soustrait à la concurrence des génériques de la cétirizine, mais de plus, il apporte sur un plateau un marché de 56 millions d'euros à XYZALL, son successeur maison, évidemment non généricable » (notons que les ventes de ZYRTEC représentaient en fait 34 millions d'euros en CMA à octobre 2004).

La parole est ensuite donnée à Philippe Proost, président du conseil d'administration d'UCB France, qui dément toute manœuvre : « la coïncidence des dates pourrait le faire penser, mais l'abandon de ZYRTEC en tant que produit de prescription au profit d'un autre antiallergique ayant une plus grande affinité pour les récepteurs à l'histamine et le lancement, en parallèle, d'une forme en conseil de ZYRTEC à sept comprimés étaient programmés depuis longtemps.[...] mais l'enregistrement du médicament d'automédication a pris du retard en France, alors que ce médicament est déjà commercialisé dans la plupart des pays européens ». Philippe Proost considère qu'UCB pharma met à la disposition de l'officine un produit conseil à forte valeur ajoutée. Il indique également que le retrait de ZYRTEC ne remet pas en cause l'existence des génériques : « la disparition de ZYRTEC comprimés est tout à fait légale et a été préparée en pleine concertation avec les autorités de tutelle ».

#### **2.6.6 Les génériqueurs répliquent**

La réaction du GEMME est publiée dans le Moniteur des pharmacies de Septembre 2004 « nous contestons le fait que la lévocétirizine puisse être considérée comme une meilleure molécule que la cétirizine », répond Hubert Olivier, vice-président du GEMME. Il s'appuie pour cela sur l'avis de la Commission de transparence concluant à une efficacité et une tolérance comparable entre les deux molécules, attribuant à XYZALL une ASMR ou A de niveau V (pas d'amélioration).

Le GEMME évalue la perte d'économies pour l'Assurance Maladie à 20 millions d'euros et celle sur le chiffre d'affaires génériques en officine à 40 millions d'euros.

Jusqu'ici très discret sur sa riposte, le GEMME dévoile l'ensemble des mesures déjà engagées.

Il a d'abord alerté le ministère de la Santé. Le 18 octobre 2004, un courrier exposant les faits a été adressé à la Direction générale de la concurrence, à Bruxelles, et sa plainte a été enregistrée. Parallèlement, il a demandé à l'AFSSAPS de créer un groupe « cétirizine + lévocétirizine » au Répertoire des génériques, en appuyant sa demande sur l'article 30 de la loi sur la réforme de l'Assurance maladie qui élargit la définition du générique aux différents sels, esters, éthers, isomères. Enfin, il a lancé une campagne de sensibilisation dans la presse médicale pour informer les médecins et les encourager à prescrire la cétirizine sous forme de DC.

Le 27 Mai 2005 est inclus dans le répertoire des génériques La cétirizine et la lévocétirizine qui ouvre la porte aux génériqueurs sur le marché de l'allergie.

## **2.7 Perspectives d'évolution**

### **2.7.1 La Directive 2004/27/CE**

Dans la Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 transposée par la LOI n° 2007-248 du 26 février 2007 du CSP (avec 2 ans de retard) deux articles sont importants :

Art. L. 5121-10-1. qui précise que :

« Une spécialité générique ne peut être commercialisée qu'à l'expiration d'une période de dix ans suivant l'autorisation initiale de mise sur le marché de la spécialité de référence. Toutefois, cette période est portée à onze ans si pendant les huit premières années suivant l'autorisation de la spécialité de référence le titulaire de

celle-ci obtient une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles considérées, lors de l'évaluation scientifique conduite en vue de leur autorisation, comme apportant un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes, sans préjudice de l'évaluation du service attendu par la Haute Autorité de santé en application du premier alinéa de l'article L. 161-37 du code de la sécurité sociale.

Et surtout :, la définition du générique est assortie du paragraphe suivant : art L 5121-1 -5a

***« les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique 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 »***

L'application de cette nouvelle définition remet en cause la possibilité des laboratoires princeps de protéger leurs spécialités de la pénétration des génériques à l'aide d'extensions de gamme : le cas de PROZAC Dispersible n'est plus reproductible, dans la mesure où la forme dispersible est une forme à libération immédiate au même titre que la forme gélule.

Bien que l'extension de gamme soit encore protégée par ses brevets, et donc que les génériqueurs ne puissent pas commercialiser des copies, le pharmacien peut, dans

certains cas, la substituer par un générique de la forme initiale (génériquée) du produit si il appartient au groupe générique.

De même, il lui est possible de substituer DIVARIUS (mésylate de paroxétine) avec un générique contenant du chlorhydrate de paroxétine, car les différents sels seraient considérés comme un même principe actif s'il est bien inscrit au groupe générique.

Notons, par contre, que les équivalents thérapeutiques dont la composition quantitative en principe actif (dosage) est différente de celle du produit initial ne seraient pas concernés par cette mesure.

Ainsi, pour que le développement d'une extension de gamme ou d'un équivalent thérapeutique puisse représenter une réelle protection contre les génériques, il sera nécessaire que son dosage soit différent de celui de la forme initiale, et/ou que sa forme galénique ait une biodisponibilité différente.

Elle prévoit de nouvelles dispositions concernant la protection des données,

La durée de cette nouvelle protection est maintenue à 10 ans, cette uniquement a partir de cette durée que **la commercialisation pourra être effective**

**Une année de protection supplémentaire** peut être octroyée à la firme si le médicament a eu une nouvelle indication autorisée au cours des huit premières années de protection, et si cette indication apporte un « avantage clinique par rapport aux thérapies existantes ». Cette année supplémentaire s'applique à la totalité du principe actif concerné. Cette directive affirme expressément qu'**une AMM ainsi que toutes les AMM subséquentes qui en constituent une modification ou une extension devront être considérées comme faisant partie d'une même autorisation globale.**

Ces nouvelles dispositions, majoritairement favorables aux génériques, ne concernent que les produits princeps autorisés après la transposition.

Cependant, dans son arrêt de la du 19 avril 2004, dans l'affaire Novartis contre SangStat, la Cour de Justice des communautés européennes a réaffirmé sa position en faveur d'une protection unique des données de l'AMM en refusant une protection administrative indépendante pour les extensions de gamme. Les dispositions de cet arrêt sont conformes à celles de la Directive 2004/27/CE et conserve donc toute son importance pour les années à venir.

En substance, Il est tout a fait raisonnable de penser que le développement des génériques est inéluctable, et que les tactiques mises en place par les laboratoires princeps pour optimiser la durée de vie de leurs franchises vont voir leur efficacité diminuer fortement.

### **2.7.2 Le brevet communautaire**

L'Union européenne a crée un brevet communautaire qui est rentré vigueur en 2006 et qui sera valable sur tout le territoire de l'Union.

Il vise à encourager l'innovation en Europe en abaissant les coûts de délivrance et de maintien des droits octroyés par l'actuel brevet européen, lesquels sont actuellement 3 à 5 fois plus élevés qu'aux Etats-Unis et qu'au Japon. Délivré par l'OEB par une procédure centralisée, ce brevet produit les mêmes effets sur l'ensemble du territoire de l'Union et cohabite avec le brevet européen.

Lorsqu'un laboratoire veut défendre son brevet, il doit intenter une action devant les juridictions nationales de chacun des pays où il y a contrefaçon présumée. En délivrant un titre unique, le brevet communautaire harmonise dans tous les pays de l'Union européenne les dates d'échéance des brevets couvrant une même spécialité. Le brevet communautaire permet donc aux laboratoires princeps de s'adresser à une seule juridiction.

Mais il permet aussi d'invalider tous les brevets lors d'une procédure judiciaire unique dans tous les pays de l'Union ; ce qui constitue un avantage indéniable pour les fabricants de génériques. Ce désavantage potentiel pour les laboratoires princeps pourrait donc limiter sensiblement le recours au brevet communautaire, bien que celui-ci soit moins coûteux que le brevet européen.

THESE SOUTENUE PAR : Monsieur Antoine CENCI

TITRE :

## Le contexte économique du médicament et les tactiques anti-générique qui en découlent

### CONCLUSION

Les tactiques « anti-génériques » utilisées par les laboratoires princeps pour défendre leurs produits sont très variées, mais elles s'appuient essentiellement sur la protection conférée par les droits de propriété industrielle. Malgré l'évolution nettement pro-générique du contexte réglementaire, les mesures mises en place n'ont pas remis en cause cette protection, il n'y a donc pas eu de modification profonde de la nature des tactiques « anti-génériques » utilisées par les laboratoires.

Toutefois, il est intéressant de noter que la pression croissante exercée par le développement du marché générique, depuis 1999, a conduit à l'utilisation de quelques nouvelles variantes.

C'est ainsi que s'est développée la tactique du développement d'un équivalent thérapeutique breveté, comme un isomère ou un métabolite actif. Les laboratoires princeps ne possédant pas suffisamment de « réelles » nouveautés dans leur pipe-line, ils avaient choisi de renouveler l'ancien. C'était une manière de prolonger la protection des droits de propriété industrielle en brevetant à nouveau un produit déjà bien connu légèrement amélioré.

Plus récemment furent développées les ventes directes de princeps en officine, avec pour objectif d'inciter les pharmaciens à ralentir leur substitution. La

tactique consiste à utiliser la vente directe en pharmacie pour favoriser la sortie du princeps aux dépends du générique.

Enfin, l'utilisation du switch vers le marché OTC pour réduire le champ de la substitution a été récemment instaurée en France par le laboratoire UCB Pharma, avec sa spécialité ZYRTEC. Rappelons toutefois que celui-ci ne peut avoir un intérêt que s'il existe un équivalent thérapeutique susceptible de bénéficier du transfert des prescriptions.

Bien que l'évolution du contexte réglementaire n'ait pas remis en cause la protection des produits princeps, que ce soit celle des brevets ou celle des données cliniques, elle a fortement impacté l'efficacité des tactiques intervenant après l'expiration des protections.

Ainsi, la **pénétration générique est de plus en plus rapide**, par exemple la pénétration générique moyenne durant les trois mois suivant l'entrée des génériques a été de 44.1% pour le zolpidem, génériqué en juin 2005, alors qu'elle n'était que de 21.8% pour la fluoxétine, génériquée en janvier 2001.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 21 avril 2008

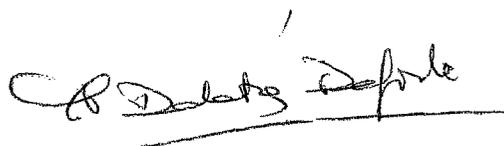
LE DOYEN



Professeur René GRILLOT



LE PRESIDENT DE LA THESE



Dr. Martine DELTOUZ DELPORTE

## **BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE**

- [1] Rexecodes services, Les enjeux de l'industrie du médicament pour l'économie française, Avril 2005.
- [2] IMS Health, Le marché pharmaceutique mondial, Communiqué de presse, mars 2006.
- [3] Guannel B., Moreau A., Plateau C., Viatte R., L'industrie pharmaceutique sur les chemins de l'internationalisation, Le 4-Pages des statistiques industrielles, avril 2005.
- [4] Leem, Voeux 2006 à la presse : Intervention de Pierre Le Sourd, janvier 2006. Pharmaceutiques.
- [5] Perez A., Le palmarès de la recherche industrielle, Les Echos, janvier 2006.
- [6] Weinmann N., Groupes pharmaceutiques mondiaux « moyens » : quelles alternatives ? , Observatoire des stratégies industrielles, décembre 2003.
- [7] Marmot J., Rapport sur l'attractivité de la France pour les industries des biens de santé, 12 mai 2004.
- [8] Charles River Associates, Innovation in the pharmaceutical sector. A study undertaken for the European Commission. novembre 2004.
- [9] 10ème Conférence annuelle Industrie pharmaceutique – Les Echos. Industrie pharmaceutique, vers un nouveau modèle économique, Discours d'introduction de Pierre Le Sourd, président du Leem, septembre 2005.
- [10] Arthur D. Little, Organisation de l'attractivité de la France pour la production biologique, Actualisation 2005, novembre 2005.
- [11] Commission des comptes de la sécurité sociale, Comptes du régime général en 2004, n°2 avril 2005.
- [12] Recommandation de la Haute Autorité de Santé sur le bien fondé de la prise en charge des médicaments à service médical rendu insuffisant (2ème phase), votée le 14 septembre 2005. Communiqué de presse du 15 septembre 2005.

[13] Loi n° 2005-1579 du 19 décembre 2005 de financement de la sécurité sociale pour 2006 publiée au Journal Officiel du 20 décembre 2005.

[14] Pharmaceutiques, 2006 ce qui vous attend, n°123, janvier 2006.

[15] Bertrand X., Ministre de la Santé et des Solidarités, et de Philippe Bas, Ministre délégué à la Sécurité Sociale, aux personnes âgées, aux personnes handicapées et à la famille, Discours des ministres, Commission des comptes de la sécurité sociale, septembre 2005.

[16] Rapport de l'Académie Nationale de Médecine, L'industrie du médicament, un enjeu stratégique national, en réponse à la lettre de Madame Nicole Fontaine reçue par l'Académie Nationale de Médecine à la fin de l'année 2003 demandant « d'éclairer la réflexion actuellement conduite en matière de stratégie industrielle... »

[17] Crémadez M., Organisations et stratégie, Editions Dunod, Paris, 2004.

[18] [www.genosafe.com](http://www.genosafe.com)

[20] Trouvin J-H., Vittecoq D., Meyer F., Bouvenot G., Evaluer le médicament : le bénéfice-risque et le service médical rendu, 2èmes journées de l'Afssaps, juin 2004.

[21] Les Nouvelles Pharmaceutiques, Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens n°384. 2004.

[22] Dossier de presse, La Haute Autorité de Santé : principes fondateurs, rôle, missions et organisation, janvier 2005.

[23] Le Galès C., Massol J., Bégau B., Evaluation de l'impact d'un médicament sur la santé des populations et et la santé publique, Rapport DGS, janvier 2002.

[24] Guere JP., Management : aspects humains et organisationnels, Presses Universitaires de France, Paris, 2002.

[25] Hérard J., Manuel d'Organisation appliquée, Editions Dunod, Paris 2003.

[26] Enquête sur la fonction de Pharmacien Responsable auprès des Pharmaciens Responsables / Pharmaciens Responsables Intérimaires, Novembre 2003 – Janvier 2004, Section « B » de L'Ordre des Pharmaciens.

[27] Van Der Spiegel S., La santé en toute sécurité, Entreprise Europe N°19, avril-juin 2005.

[28] Marimbert J., Intervention, Colloque Rencontre Droit et santé organisée par l'Ecole Doctorale de la Faculté de Droit de l'Université René Descartes, Information sur les produits de santé : quelles perspectives ? juin 2005.

[29] 2. Bervily-Itasse E., Charrondièrre H. « Les stratégies anti-génériques des laboratoires pharmaceutiques » Etude Eurostaf, octobre 2003

[30] Vion D., Maillols A. « La protection des données de l'AMM : une évolution favorable aux génériqueurs français » Pharmaceutiques, mai 2003, n° 107

[31] Campart S., Pfister E. « Les conflits juridiques liés à la propriété industrielle, le cas de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique » Revue d'Economie Industrielle, n°99, deuxième trimestre 2002

[32] Moniteur des Pharmacies du 17 avril 2004 (n°2532)

[33] Moniteur des pharmacies du 24 avril 2004 (n°2533)

[34] Moniteur des pharmacies du 27 novembre 2004 (n° 2559)

[35] Moniteur des pharmacies du 24 avril 2004 (n°2533)

[36] Olivier V. « Le VIAGRA fait des petits » Express, 13 février 2005

#### **WEBGRAPHIE :**

[39 ] [www.genosafe.com](http://www.genosafe.com) – Janvier 2008

[40 ] [www.sante.gouv.fr/ceps](http://www.sante.gouv.fr/ceps)- Janvier-Mars 2008

[41 ] [www.leem.org](http://www.leem.org) – Premier semestre 2008

[42 ] [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr) – Décembre 2007- Mai 2008

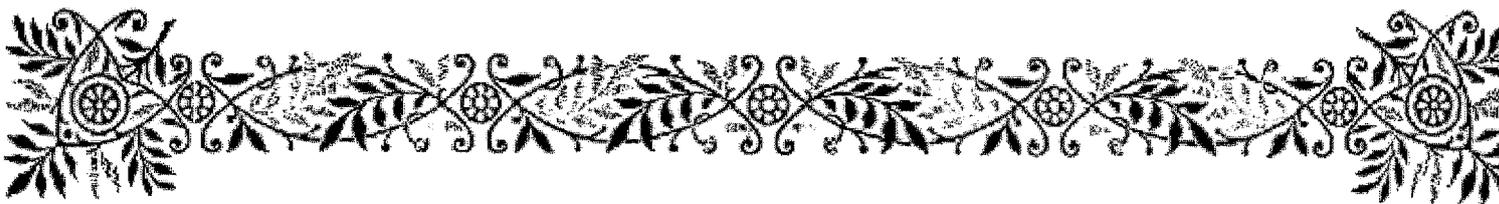
[43 ] [www.quotipharm.com](http://www.quotipharm.com) – Janvier 2008

[44 ] [www.caducee.net](http://www.caducee.net) – Janvier 2008

[45] [eur-lex.europa.eu](http://eur-lex.europa.eu) – Mars 2008

[46 ] [www.biotech-finances.com](http://www.biotech-finances.com) – Avril 2008

## ANNEXES :



### Serment des Apothicaires

" Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et mes condisciples.

**D'honorer** ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De ne jamais oublier** ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. "



