HAL
open science

Les médicaments génériques: quels remèdes à l'échec français ?

Olivier Argaut, Alexandre Moulin

To cite this version:

Olivier Argaut, Alexandre Moulin. Les médicaments génériques: quels remèdes à l'échec français ?. Sciences de l'Homme et Société. 2001. hal-01908471

HAL Id: hal-01908471

https://minesparis-psl.hal.science/hal-01908471v1

Submitted on 30 Oct 2018

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.

Olivier Argaut

Alexandre Moulin

Les Médicaments génériques

ÉCOLE NATIONALE
SUPÉRIEURE DES
MINES
BIBLIOTHÈQUE
JE 1 [432]

Quels remèdes à l'échec français ?

Corps des Mines – Mémoire de 3e année – juillet 2001

Table des matières

TABLE DES MATIÈRES III

RÉSUMÉ – ABSTRACT VI

REMERCIEMENTS VII

INTRODUCTION VIII

GÉNÉRIQUE ET MÉDICAMENT REMBOURSABLE EN FRANCE 1

1 - A. Définition du médicament générique 1
- 1.A-1 Quelques définitions 1
- 1.A-2 Qu'est-ce qu'un médicament générique ? 2
- 1.A-3 Que n'est pas un médicament générique ? 3
- 1.A-4 Un nom facilement reconnaissable 4

1 - B. Le circuit du médicament 4
- 1.B-1 AMM pour un médicament nouveau 4
- 1.B-2 AMM pour un médicament générique 5
- 1.B-3 Incohérences dans les dossiers 6
- 1.B-4 Taux de remboursement 7

1 - C. Le prix du médicament 8
- 1.C-1 Détermination du prix 8
- 1.C-2 La règle des 30% 8
- 1.C-3 PFHT et prix public TTC 9
- 1.C-4 Calcul de marge et maux de tête 9
- 1.C-5 Vente directe 11
- 1.C-6 Comparaison des deux circuits 11

MARCHÉ DU GÉNÉRIQUE EN VILLE 13

2 - A. Historique 13
- 2.A-1 Créer l'offre 13
- 2.A-2 Créer la demande 14
- 2.A-3 Le droit de substitution 15

2 - B. Les clefs du marché 16
- 2.B-1 Taille du répertoire 18
- 2.B-2 Taux de générique 19
- 2.B-3 Analyse de la croissance 20

2 - C. Petit traité de manipulations numériques 21

2 - D. Prévisions de croissance 24

ACTEURS INDUSTRIELS 27

3 - A. Les laboratoires du générique 27
- 3.A-1 Les génériqueurs internationaux 27
- 3.A-2 Dépendance d'un laboratoire innovant 28
- 3.A-3 La frilosité française 29
- 3.A-4 Nom de fantaisie en perte de vitesse 30
- 3.A-5 Stratégie de gamme et DCI 31
- 3.A-6 DCI – L'avenir des génériques 32

3.A-7 L'avantage au premier entrant 33
3.A-8 Un nouveau client : le pharmacien 34

3 - B. Résistance des laboratoires innovants 34
3.B-1 La défense de l'innovation 35
3.B-2 Certificat complémentaire de protection 35
3.B-3 Procès pour contrefaçon 36
3.B-4 Changement de galénique et « me-too » 36
3.B-5 Hausse des prix princeps 37
3.B-6 Baisse des prix princeps 38
3.B-7 Automédication 39
3.B-8 L'écran de fumée 40

D'AUTRES MARCHÉS PLUS PERFORMANTS 41

4 - A. Les génériques dans le monde 41
4.A-1 La percée générique 41
4.A-2 Grande Bretagne [, 7] 42
4.A-3 Allemagne [12, 7] 43
4.A-4 Les génériques dans les pays en voie de développement 45

4 - B. Les génériques à l'hôpital 46

4 - C. Le retard français 47

4 - D. Pourquoi ces réussites ? 47

LA CHAÎNE DE CONSOMMATION 49

5 - A. Médecins 49
5.A-1 Prescription générique 49
5.A-2 Médecins et droit de substitution 50
5.A-3 Médecins pro-génériques ou pro-marques 50
5.A-4 Les exclus de la réforme 51

5 - B. Pharmaciens 51
5.B-1 Le moteur actuel des génériques 51
5.B-2 Echec de l'objectif de substitution 52
5.B-3 Remises légales et illégales 53

5 - C. Patients consommateurs 54
5.C-1 « Moi, Monsieur le pharmacien, je n'achète que des marques ! » 54
5.C-2 Le médicament et l'habitude 54
5.C-3 Consommateur non-payeur 55
5.C-4 Un manque d'information certain 55

5 - D. Pouvoirs publics 56
5.D-1 AFSSAPS 56
5.D-2 Direction Générale de la Santé 56
5.D-3 Direction de la Sécurité Sociale 57
5.D-4 Caisse Nationale d'Assurance Maladie 57
5.D-5 Comité Economique des Produits de Santé 59

5 - E. Une mise en place maladroite 60

LES ENJEUX DU GÉNÉRIQUE 63

6 - A. Contexte de l'assurance maladie 63

6 - B. Génériques et économies de santé 64
6.B-1 Des objectifs discutables 64
6.B-2 Des résultats à la traîne 65
6.B-3 Faire des économies sans génériques 65

6 - C. La finalité réelle des génériques 66

VRAIES ET FAUSSES SOLUTIONS AU « PROBLÈME GÉNÉRIQUE » 69

7 - A. Avec la réglementation actuelle **69**

7 - B. Favoriser les industriels **70**
7.B-1 Rappel des aides existantes 71
7.B-2 Faciliter la demande d'AMM générique 71
7.B-3 Exclusivité au premier entrant 72
7.B-4 Convergence des galéniques 72

7 - C. Faciliter la substitution **73**
7.C-1 Formation du grand public 73
7.C-2 Aide à la prescription de génériques 74
7.C-3 Prescription en DCI 74

7 - D. Augmenter la pression économique **75**
7.D-1 Incitation financière du médecin 75
7.D-2 Tarif de référence 76
7.D-3 Partage des marges finales 77
7.D-4 Partage des marges intermédiaires 77
7.D-5 Libéralisation du circuit de distribution 78

7 - E. Effet de structure **79**
7.E-1 Impact de l'effet de structure 79
7.E-2 Génériques et effet de structure 80
7.E-3 Lutter contre l'effet de structure 80

Propositions **81**

CONCLUSION **83**

ANNEXES **85**

8 - A. Saisonnalité des ventes de générique **85**

8 - B. Effet de structure et générique **87**

8 - C. L'expérience de la Marne **88**
8.C-1 Un succès certain 88
8.C-2 Les raisons du succès marnais 89
8.C-3 Etude de la prescription et de la substitution 90
8.C-4 Les enseignements à tirer 91

9. ACRONYMES **94**

10. RESSOURCES INTERNET **95**

11. BIBLIOGRAPHIE **96**

Résumé – Abstract

Résumé :

Les médicaments génériques, copies de produits qui ne sont plus protégés par un brevet, sont un phénomène récent en France sur le marché officinal, et ont connu une croissance très forte en 2000. Depuis 1999 c'est le pharmacien qui est leur relais principal avec l'instauration du droit de substitution.

Cependant la France est encore très en retard sur ses voisins européens, notamment à cause de la persistance d'habitudes qui s'opposent aux génériques, et à une certaine maladresse dans la mise en place de ceux-ci.

Il est toutefois possible de proposer des solutions concrètes et raisonnables pour utiliser enfin les génériques au profit de l'assurance maladie.

Abstract:

Generic drugs, which are legal copies of drugs that are no longer protected by any patent, have been introduced recently in France and have shown a very strong growth in 2000. Since 1999 pharmacists have been playing a major role through their right to substitute.

Still, France is very late, comparing with its European neighbours, mainly because of strong habits that go against generic medicines, and because of an actual awkwardness when introducing them.

It is yet possible to suggest a few practical and sensible solutions that could help using generic drugs as a money-saver for the social security system.

Remerciements

Nous tenons à rendre hommage aux deux personnes suivantes pour l'aide qu'elles nous ont apportée sur ce mémoire, et sans lesquelles ce travail aurait été impossible :

- Mme Corinne BLACHIER, de l'AFSSAPS.
- Mme Sophie REMONT, de la DiGITIP.

De plus, nous souhaitons remercier toutes les personnes qui ont pris le temps de nous apporter leurs lumières sur le sujet, c'est-à-dire : Mesdames Boyer, Giri, Golinelli, Laplanche, Pelletier, Pigeon, Wargon et Messieurs Biot, Cavalié, Chagnaud, Debayles, Djiane, Dubroc, Gras, Hollville, Grunwald, Lancry, Langlois, Lasserre, Ledenvic, Lhomel, Lhoste, Martineau, Marty, Mathieu, Parrot, Ricordeau, Rupprecht, Sawaya, Schwarz, Toulouse, Tymczyk.

Enfin, nous ne pourrions oublier M. François ENGEL, de l'Ecole des Mines de Paris, qui nous a piloté pour ce travail.

Olivier Argaut et Alexandre Moulin

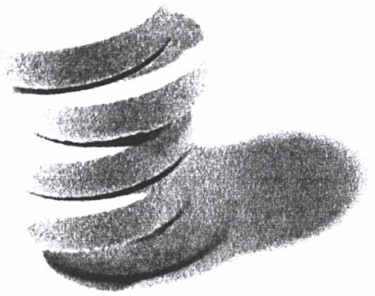
Introduction

Les médicaments génériques sont un sujet de travail et de négociation entre les différents partenaires du système de santé français depuis 1996. La France conserve de plus un retard certain sur ses voisins, retard qu'elle tente de rattraper par une mise en place musclée des génériques.

L'instauration du droit de substitution pour les pharmaciens en 1999 a été une étape majeure de ce processus ; 20 mois après, il est temps de commencer à tirer un bilan du marché des génériques en officines.

Le fossé qui sépare la France des autres pays fait apparaître la situation locale comme un échec : il reste à essayer de comprendre les raisons de cet échec, si c'en est réellement un, et, malgré le peu de recul dont nous disposons, à tenter de préciser quel sera l'avenir des génériques. Grâce à cette analyse nous pourrons alors mieux déterminer quelle est la finalité réelle des génériques et quelles sont les attentes que l'on peut raisonnablement en avoir.

La situation française est actuellement figée, donc il nous faut chercher des solutions raisonnables à mettre en pratique afin de tirer des génériques le bénéfice maximal que l'on peut en attendre.



1. Générique et médicament remboursable en France

Résumé :

Un médicament générique est une copie, strictement identique du point de vue thérapeutique, d'une autre spécialité dite *princeps*, et vendue à un prix inférieur. Le médicament générique bénéficie en France d'un circuit administratif simplifié, donc accéléré, pour son enregistrement.

1 - A. Définition du médicament générique

1.A-1 Quelques définitions

Médicament : produit qui a, par nature ou par fonction, un effet thérapeutique ou diagnostique par un mode d'action pharmacologique. Cette définition exclut notamment d'autres produits de santé, comme les dispositifs médicaux. Elle n'est en revanche pas exempte d'imprécision puisque, par exemple, la vitamine C sera, suivant son dosage, considérée ou non comme un médicament.

Principe actif : dans un médicament, molécule responsable de l'effet thérapeutique. Ex : l'acide acétylsalicylique dans un comprimé d'aspirine.

Laboratoire innovant : ce terme n'est pas un jugement de valeur ; dans ce document il désignera les laboratoires ayant une stratégie de développement de produits nouveaux, par opposition aux laboratoires travaillant sur les génériques. Ceci n'est pas ambigu puisque les grands laboratoires, lorsqu'ils ont aussi une politique de développement de génériques, le font toujours au sein d'une filiale spécifique, pour des raisons de cohérence de leur image et de lisibilité financière.

Génériqueur : ce néologisme flagrant servira ici à désigner les laboratoires, ou filiales, spécialisés dans les médicaments génériques. De

même pour la commodité du langage on utilisera le verbe « génériquer » et toutes ses déclinaisons.

1.A-2 Qu'est-ce qu'un médicament générique ?

Définition du médicament générique

Article L601.6 du Code de la Santé Publique

"*La spécialité générique d'une spécialité de référence est définie comme celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bio-équivalence avec la spécialité de référence a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.*"

L'article précise également que "*les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.*"

Un médicament générique est la copie d'une spécialité pharmaceutique existante jusque là couverte par des brevets tombés dans le domaine public. Cette dernière spécialité est dite *princeps* ou *spécialité de référence*.

En France, pour être qualifié de générique, un médicament doit avoir été validé comme tel par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), chargée de l'octroi des Autorisations de Mise sur le Marché (cf. 1.B-1 p4), qui tient à jour un répertoire générique[1], contenant l'ensemble des groupes génériques[2].

En pratique, le médicament générique doit donc contenir le même principe actif que le princeps, sous le même dosage et sous la même forme galénique[3], à ceci près que les différentes formes orales (gélules, comprimés,...) sont considérées comme équivalentes. Il doit de plus faire la preuve de sa bioéquivalence, c'est-à-dire que son absorption par l'organisme se fait de manière identique à celle du princeps. On fait pour cela des études de pharmacocinétique, consistant en gros à mesurer la vitesse de passage du produit dans le sang au cours du temps, pour vérifier par exemple qu'un changement d'excipient[4] n'influe pas sur celle-ci.

Cette définition a deux conséquences immédiates :

- Du point de vue thérapeutique, un médicament générique a exactement la même efficacité que le princeps.

[1] Deux à trois fois pas an, l'AFSSAPS publie un document donnant la liste de toutes les spécialités de références et des médicaments génériques associés : c'est le « répertoire générique », qui sert de référence pour la substitution. Le dernier répertoire en date, le neuvième publié, date de juin 2001.

[2] Un groupe générique est constitué d'une spécialité de référence et de tous les génériques associés.

[3] La forme galénique d'un médicament désigne sa présentation physique : gélule, cachet, aérosol, ampoule, etc.

[4] Un excipient est une substance pharmacologiquement inactive (par exemple du sucre, de l'amidon) qu'on introduit dans une préparation pharmaceutique afin de diluer le principe actif et d'en faciliter l'administration.

- Comme le fabricant d'un médicament générique n'a pas à amortir de frais de recherche et de développement, celui-ci peut être commercialisé à un prix inférieur.

Ainsi, apparaissant comme un médicament aussi efficace et moins cher que celui qu'il remplace, le médicament générique devient une réponse qui semble évidente au problème de l'augmentation des dépenses médicamenteuses, du moins en apparence.

1.A-3 Que n'est pas un médicament générique ?

La définition française du médicament générique est très restrictive ; elle exclut notamment tout les produits suivants, qui apparaissent pourtant aussi comme des copies d'une autre spécialité :

- Les médicaments de contrefaçon sont des copies illégales de produits encore protégés par un brevet. Ce phénomène se retrouve dans les pays ne disposant pas d'une réglementation efficace en droit des brevets (Inde, Chine Populaire,...)

- Le « *me-too* » est un médicament proche mais légèrement différent ayant la même activité biologique et thérapeutique : il a en général fait l'objet d'une recherche spécifique et est protégé par un brevet. On verra plus tard que le système français de prise en compte de l'ASMR (cf. 1.C-1 p8) force ces produits à se positionner très bas en prix.

- Une copie d'un médicament peut également être produite sous licence par un laboratoire autre que celui qui l'a développé. Cette technique permet notamment à un laboratoire d'accéder indirectement à un marché sur lequel il n'est pas implanté, en cédant des licences à des fabricants bien installés.

- Les produits en *co-marketing* (produits de nom différents) ou *co-promotion* (produits avec le même nom) résultent d'accords entre deux laboratoires, visant à réaliser une commercialisation conjointe.

- Les « génériques-plus » sont des copies améliorés (en terme de dosage, de forme galénique,...) d'une spécialité existante. En pratique cette définition n'est pas reconnue en France et ces produits, s'ils ne peuvent pas entrer dans la définition restrictive du générique, seront considérés comme des *me-too*.

De plus, il existe en France une confusion entre génériques et équivalents thérapeutiques[5], confusion d'ailleurs entretenue volontairement par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

[5] Un équivalent thérapeutique d'une spécialité est un produit différent qui, sans être un générique, a le même effet thérapeutique que cette spécialité.

(CNAMTS). Dans ce document, nous n'utiliserons le terme « générique » que dans le sens de sa définition dans le Code de la Santé Publique, sauf mention expresse du contraire.

1.A-4 Un nom facilement reconnaissable

En France, un médicament générique est facilement identifiable grâce à son nom ; en effet, il ne peut être commercialisé que sous deux types de dénomination :

- La Dénomination Commune Internationale (DCI)[6] est le nom internationalement reconnu donné par l'OMS à chaque principe actif. Pour éviter toute confusion, dans le nom d'un médicament générique la DCI est obligatoirement suivie du nom du laboratoire.

- Un générique peut aussi, tout comme un médicament classique, être commercialisé sous un nom de marque déposé. On parle alors de générique en *nom de fantaisie*. La réglementation française oblige les génériques à faire suivre leur nom de fantaisie du suffixe « Gé ».

Par exemple, la DCI correspondant à Imodium® est « loperamide », et ce médicament a pour concurrents des génériques en DCI (Loperamide Bayer, Loperamide Merck, etc.) et en nom de fantaisie (Alcotel® Gé, Antidiar® Gé).

1 - B. Le circuit du médicament

1.B-1 AMM pour un médicament nouveau

En France, un médicament ne peut pas être commercialisé sans avoir obtenu au préalable une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Pour un nouveau médicament, l'AMM peut être obtenue selon deux procédures, au choix du laboratoire :

AMM et prescription

Pour avoir le statut de médicament, un produit doit avoir obtenu une AMM.

En revanche, avec ou sans AMM, n'importe quelle substance chimique peut toujours être prescrite par un médecin puis délivrée par un pharmacien dans le cadre d'une « préparation magistrale », comme dans le cas de la récente affaire de la DHEA (di-hydro-épi-androstérone).

[6] DCI, ou en anglais INN International Nonproprietary Name

- *Procédure centralisée* : l'EMEA (European Medicine Evaluation Agency, basée à Londres) a délégation de la Commission Européenne pour évaluer les molécules et rendre un avis commun pour les 15 Etats membres. Le médicament obtient alors simultanément son AMM dans chacun des Etats.

- *Procédure décentralisée*, dite aussi de *reconnaissance mutuelle* : après avoir obtenu une AMM dans un pays de la Communauté, le laboratoire peut présenter le même dossier aux autorités responsables dans un autre pays de l'UE. Ceci permet notamment d'harmoniser les indications thérapeutiques entre les différents pays, car il est désormais interdit à un laboratoire qui dispose déjà d'une AMM dans un pays de la Communauté, de demander une AMM au niveau national dans un autre pays (c'est-à-dire en présentant un nouveau dossier) ; il doit alors passer par la procédure de reconnaissance mutuelle.

En France, les AMM sont délivrées par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Celle-ci travaille sur le dossier présenté par le laboratoire pour son nouveau produit, dossier qui doit notamment apporter la preuve de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité thérapeutique du produit actif.

La commission d'AMM rend son avis au directeur général de l'AFSSAPS qui a délégation du Ministre de la Santé pour accepter ou rejeter la demande d'AMM.

La loi prévoit que la réponse à la demande d'AMM doit être fournie dans les 120 jours, plus éventuellement 90 jours si le laboratoire doit répondre à des questions supplémentaires, faute de quoi l'AMM sera accordée par défaut. En pratique, la réponse définitive intervient généralement en moins de 4 mois.

1.B-2 AMM pour un médicament générique

Environ 400 demandes d'AMM pour des médicaments génériques ont été déposés à l'AFSSAPS en 1999 (sur un peu moins de 1000 demandes au total) [1].

Au contraire d'un médicament nouveau, un générique ne peut pas passer par la procédure centralisée mais doit faire appel à la procédure de reconnaissance mutuelle.

Avant que le dossier ne soit examiné en détail, l'AFSSAPS doit d'abord vérifier le respect de la règle des 10 ans (voir encadré).

Le dossier de demande d'AMM pour un générique a un format simplifié : il ne doit prouver que la qualité de fabrication et la bioéquivalence du produit (grâce à des études pharmacocinétique). Son efficacité et sa sécurité résultent du fait que ce n'est qu'une copie d'un produit qui a déjà fait la preuve de ces deux propriétés.

« Règle des 10 ans »

La règle dite « des 10 ans » est une protection supplémentaire accordée au princeps, indépendante de toute problématique de brevet, qui interdit à un médicament de demander une AMM comme générique dans une période de 10 ans suivant l'attribution de l'AMM de la spécialité de référence.

Cette règle vient de la transcription d'une directive européenne (87/21/CEE, reprise dans l'article R5133 CSP), laissant le choix aux Etats membres entre une durée de protection de 6 ou de 10 ans. Comme la Belgique, l'Allemagne, l'Italie, les Pays-Bas et le Royaume-Uni, la France a choisi une période de 10 ans.

Qualité et bioéquivalence font chacune l'objet d'un dossier de volume réduit (c'est-à-dire de seulement 500 à 1000 pages !), certifié par un laboratoire d'expert. De plus l'AFSSAPS dispose d'une Direction de l'Inspection pour contrôler ces résultats.

L'étude du dossier est confiée au Groupe de Travail sur les Médicaments Génériques (GTMG), constitué de divers experts indépendants (universitaires, pharmaciens hospitaliers, industriels à la retraite) à même d'évaluer le dossier : analystes et galiénistes pour la qualité, pharmaco-cinéticiens pour la bioéquivalence.

Si le GTMG rend un avis défavorable, deux types de mesures peuvent être prises :

- Une mesure d'instruction laisse un an au laboratoire demandeur pour répondre à certaines questions du GTMG.
- Un « projet de rejet » sera rendu si on pressent que la demande d'AMM pour le produit sera rejetée. Cependant, le laboratoire dispose de 3 mois pour répondre aux questions du GTMG.

L'avis final du GTMG est soumis à la commission d'AMM ; puis, comme pour les nouveaux médicaments, sur avis de la commission le directeur général de l'AFSSAPS accepte ou rejette la demande d'AMM. Dans le cas d'un générique, celle-ci s'accompagne d'une inscription au répertoire de l'AFSSAPS.

1.B-3 Incohérences dans les dossiers

La raison majeure de refus des AMM demandées par la procédure de reconnaissance mutuelle est liée aux divergences dans les Résumés de Caractéristiques des Produits (RCP), qui comprennent principalement les indications thérapeutiques, posologie, etc.

Un générique doit avoir le même RCP que sa spécialité de référence, mais celle-ci, surtout si elle est ancienne, peut avoir des RCP différents dans les différents pays de l'Union. En effet suivant les préférences géographiques

liées aux consommations médicamenteuses, une indication particulière peut avoir été plus ou moins privilégiée, voire abandonnée.

La première fois qu'un générique obtient une AMM dans un pays européen, il a pour RCP celui du princeps dans ce pays. Ensuite, lorsqu'il présente son dossier dans un autre pays de l'Union, sa demande sera rejetée si ce RCP d'origine n'est pas identique à celui du princeps dans ce deuxième pays.

Comme d'autre part la procédure de reconnaissance mutuelle est obligatoire si une AMM a déjà été obtenue dans un pays de l'Union, l'incohérence des RCP est un obstacle contraignant pour l'obtention d'une AMM générique.

En cas de refus de l'AMM sur ce motif, le laboratoire génériqueur peut demander un arbitrage au Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) de l'EMEA. Celui-ci peut alors harmoniser les RCP. Cependant en pratique cette procédure d'arbitrage est peu utilisée.

1.B-4 Taux de remboursement

Le taux de remboursement de chaque produit est fixé à 0, 35, 65 ou 100% par la Commission de la Transparence (CT), dont le secrétariat est assuré par l'AFSSAPS.

Ce taux est déterminé avant que le prix de vente du produit ne soit connu, donc en dehors de tout critère économique : il va dépendre de l'évaluation du Service Médical Rendu (SMR) du produit.

Le médicament générique ayant la même efficacité thérapeutique que le princeps, il a, par définition, le même SMR et donc son taux de remboursement est automatiquement égal à celui du princeps ; il ne passe même pas devant la Commission de la Transparence.

Evaluation du Service Médical Rendu

Le SMR d'un médicament peut être évalué selon quatre niveaux :

- SMR majeur ou important
- SMR modéré
- SMR faible
- Sans SMR.

Il est à noter que le SMR dépend surtout de la gravité de la pathologie traitée, et pas vraiment de l'efficacité propre du médicament.

1 - C. Le prix du médicament

1.C-1 Détermination du prix

Le prix du médicament n'est pas libre en France : pour chaque produit, un prix maximum est fixé par négociation entre le laboratoire producteur et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). En pratique, le prix réellement pratiqué est toujours ce prix maximum.

ASMR

L'ASMR est donné sur une échelle de 1 à 5 :

- ASMR I : progrès thérapeutique majeur
- ASMR II : amélioration importante
- ASMR III : amélioration modeste
- ASMR IV : amélioration faible
- ASMR V : aucune amélioration

Pour la fixation du prix, le CEPS se base sur l'appréciation de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) par la Commission de Transparence : il s'agit de la comparaison du SMR du nouveau produit avec ceux des médicaments existants dans la même classe thérapeutique.

Si le produit nouveau n'apporte pas d'amélioration sensible, par exemple dans le cas d'un « *me-too* », la seule justification pour le CEPS de son enregistrement sur la liste des spécialités remboursables est de pouvoir réaliser une économie pour la sécurité sociale : il se verra donc proposer un prix inférieur à ceux des produits comparables.

Si le produit est réellement innovant, son prix sera plus élevé, prenant en compte également son prix dans les autres pays européens, et pourra se voir assorti d'une clause prix-volume, afin de limiter la prescription aux indications où l'innovation est vraiment intéressante (cf 7.E-3 p80).

1.C-2 La règle des 30%

Les génériques n'apportant par nature aucune ASMR, leur prix est fixé en dessous de celui du princeps, typiquement à -30%. Ceci signifie que le CEPS n'acceptera l'inscription du générique sur la liste des médicaments remboursables que si le laboratoire convient d'un prix inférieur d'au moins 30% au prix du princeps.

Sans être écrite, cette règle est cependant quasi-systématique. Elle découle d'une estimation empirique faite au début du lancement des génériques en France : 30% correspond à la proportion moyenne des dépenses

de R&D par rapport au chiffre d'affaire d'un laboratoire innovant. Considérant que le génériqueur n'a pas à supporter une telle charge, il est raisonnable de penser qu'il travaille pour un coût 30% inférieur.

Il s'agissait de plus de trouver un juste milieu entre un rabais trop faible, insuffisant pour réaliser des économies sensibles[7], et une décote trop élevée qui aurait ôté toute attractivité financière au générique : d'une part, à l'époque les génériqueurs devaient financer leurs investissements initiaux (notamment réseau de visiteurs médicaux et pharmaceutiques) et, d'autre part, les premiers médicaments à être génériqués étaient de vieux produits qui avaient un prix public déjà faible.

Cette règle empirique semble cependant corroborée par le fait qu'en Allemagne, pays ou le prix du médicament est libre, les génériques se positionnent en moyenne 30% en dessous du prix du princeps. Bien sûr le rabais entre générique et princeps est sensiblement plus élevé aux Etats-Unis, où il peut atteindre 80%, mais les prix des médicaments y sont aussi beaucoup plus élevés qu'en Europe.

1.C-3 PFHT et prix public TTC

Le prix fixé par le CEPS est en fait le Prix Fabricant Hors Taxe (PFHT), qui est le prix maximal auquel un laboratoire peut vendre ses produits.

Dans le schéma traditionnel, le laboratoire vend à un grossiste-répartiteur, qui devra vendre aux officines à un prix maximal correspondant au PFHT plus une marge de 10,74%. Cependant, afin de disposer d'un peu de latitude dans sa politique commerciale, le grossiste peut faire bénéficier le pharmacien d'une remise, dans un plafond fixé par la loi.

A partir du prix grossiste, le pharmacien ajoute une marge dégressive à deux tranches (26,1% du PFHT pour la tranche de 0 à 150F, 10% au-delà), plus un forfait de 3,5 F par boîte[8].

Le Prix Public TTC (PPTTC) est obtenu par l'ajout de la TVA à 2,1%.

1.C-4 Calcul de marge et maux de tête

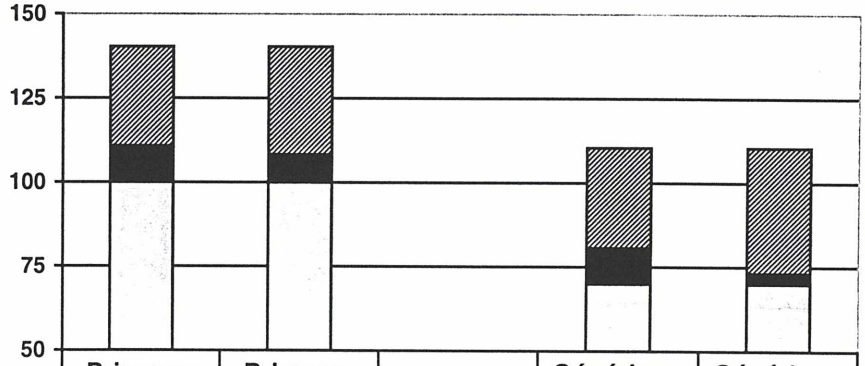
Depuis septembre 1999, les génériques obéissent à des règles légèrement différentes afin d'assurer la nécessaire égalisation des marges entre princeps et génériques tout au long de la chaîne de distribution (cf. 2.A-

[7] En Corée ou au Japon, le prix des génériques n'est inférieur à celui des princeps que de 10 à 20%. Or ce chiffre est trop faible pour motiver les différents acteurs et les génériques n'y ont pas un grand succès.

[8] Si le médicament présente une difficulté particulière de dispensation (anti-VIH, stupéfiants, contraception d'urgence,...) un forfait supplémentaire de 2F par boîte est accordé.

3 p15). Cette contrainte a créé un système de calcul de prix d'une complexité remarquable pour obtenir le PPTTC à partir PFHT :

	Princeps :	Générique :
• Vente du laboratoire au grossiste-répartiteur	• PFHT	• PFHT (inférieur d'environ 30% au PFHT princeps)
• Marge du grossiste	• 10,74% du PFHT	• Marge égale à celle du princeps
• Remise du grossiste au pharmacien	• Plafonnée à 2,5% du PFHT	• Plafonnée à 10,74% du PFHT générique.
• Marge du pharmacien	• 3,5 F + 26,1% du PFHT si <150F + 10% de la tranche >150F	• Marge égale à celle du princeps
• TVA	• 2,1%	• 2,1%



	Princeps (sans remise)	Princeps (remise max.)		Générique (sans remise)	Générique (remise max.)
Marge Pharmacien (cumulant la remise)	29,6	32,1		29,6	37,12
Marge Grossiste	10,74	8,24		10,74	3,22
PFHT	100	100		70	70

Figure 1 - Exemple de comparaison des marges et prix pour un princeps et son générique, avec ou sans remise

Avec l'égalisation des marges, l'économie réalisée pour l'Assurance Maladie (qui rembourse des sommes basées sur le PPTTC) est en fait

uniquement due aux gains financiers sur le PFHT. Dans notre exemple ci-dessus, la décote de 30% sur le PFHT ne représente plus qu'une différence de 22% sur le PPTTC.

1.C-5 Vente directe

Il faut noter qu'il est également possible pour le pharmacien d'acheter directement auprès d'un laboratoire sans l'intermédiaire d'un grossiste-répartiteur, auquel cas le prix maximum auquel le laboratoire peut vendre au pharmacien est le prix grossiste, sur lequel il peut faire des remises soumises au même plafonnement.

Ces ventes directes sont soumises à une taxe[9] de 2,5%, dont les génériques sont exonérés.

Mais tandis que le phénomène de la vente directe restait dans le passé relativement marginal, concernant surtout les transactions avec les groupements d'officine, l'arrivée du générique l'a fortement développé puisque 60 à 70% des ventes de génériques se font maintenant en direct.

1.C-6 Comparaison des deux circuits

Les deux schémas suivants permettent de comprendre en quoi le médicament générique suit un parcours qui a été simplifié, et donc accéléré, par rapport au médicament nouveau :

[9] Articles L.245-6-1 et suivants du CSS : cette taxe de 2,5% du chiffre d'affaire réalisé en vente directe est versée à l'Agence Centrale des Organismes de Sécurité Sociale.

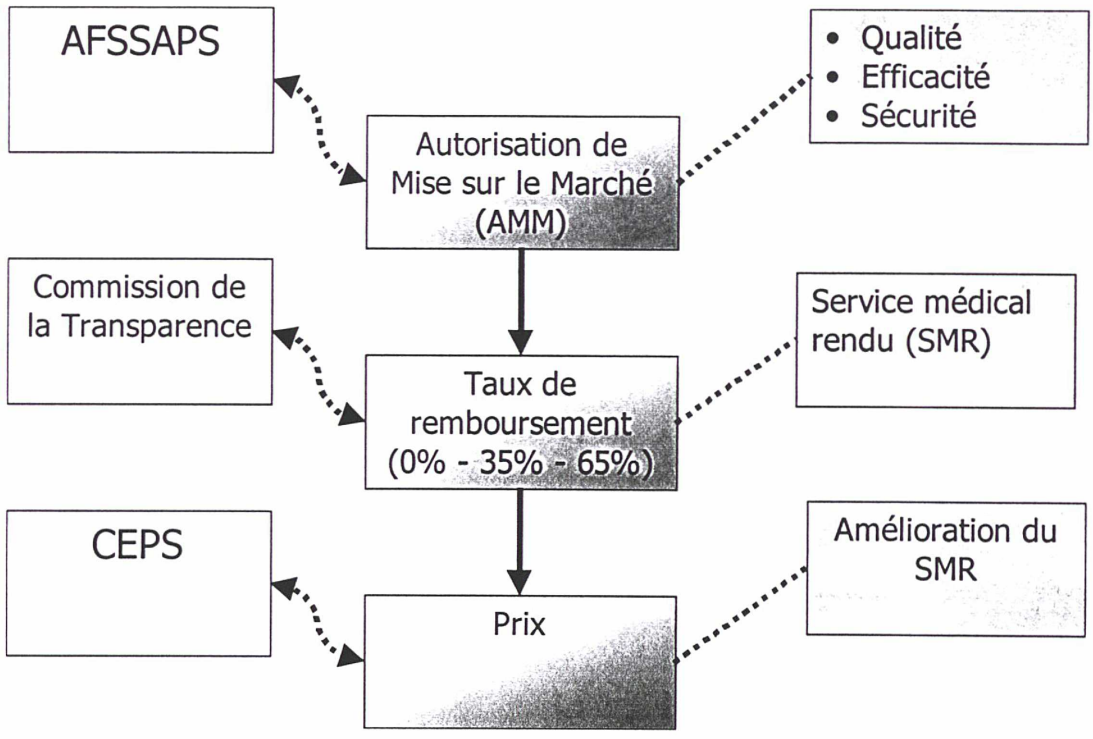


Figure 2 - Circuit du médicament nouveau

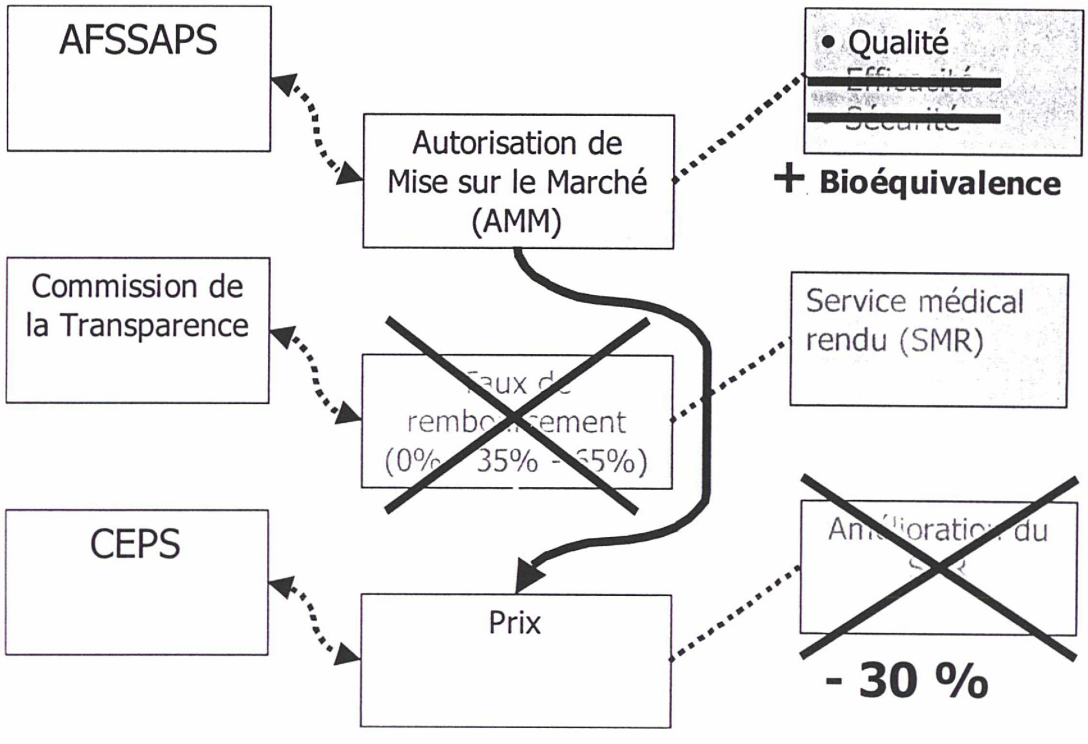
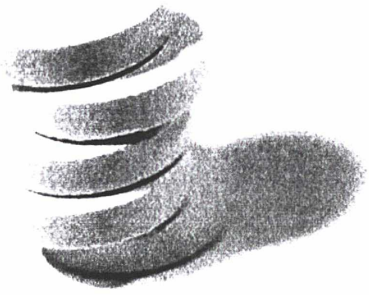


Figure 3 - Circuit simplifié du médicament générique



2. Marché du générique en ville

Résumé :

Malgré un démarrage difficile, le marché des médicaments génériques est en forte croissance (+50% sur l'année 2000), notamment grâce à l'action des médecins et des pharmaciens, qui explique la moitié de la croissance (l'autre moitié étant due à des effets mécaniques). Cette forte croissance est d'autant plus remarquable que les génériques sont de vieux produits, et donc particulièrement sensibles à l'effet de structure.

2 - A. Historique

2.A-1 Créer l'offre

Tandis qu'aux Etats-Unis, il existe des *generic drugs* depuis les années 60, cette notion est beaucoup plus tardive en France : on ne parle de *spécialités essentiellement similaires* que depuis 1975, et celles-ci ont été définies pour la première fois en 1988 (article R.5133-1 du décret 88-661). La notion de *spécialité essentiellement similaire* recouvre en fait celle de *générique*, mais de manière plus floue.

La première vraie définition du générique en France a été donnée dans l'ordonnance 345-96 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de santé, dite « ordonnance Juppé ». Cette définition a été reprise dans l'article L601.6 du Code de la Santé Publique (cf. encadré p2). Ceci marque le début du lancement des génériques en France, avec la création du cadre légal permettant la constitution de l'offre de générique.

Parallèlement, les grands génériqueurs ont été créés dans la période 95-96. Il y a très certainement eu des pressions des pouvoirs publics sur les laboratoires français ou installés en France afin que ceux-ci mettent sur pied des filiales spécialisées dans le générique.

De 1995 à 1998 se déroule la première époque du générique : tous les acteurs industriels s'installent et développent une offre générique relativement complète tout en accumulant les pertes car à ce moment-là, les génériques sont un véritable fiasco, à part quelques produits en nom de fantaisie. En effet, cette première mise en place du générique s'est faite en confondant marché régulé et marché libre : sur un marché libre où les acteurs sont contraints par les prix, la différence de prix entre princeps et générique est à peu près suffisante pour assurer le développement des génériques, mais ce n'est pas du tout le cas sur le marché officinal français où le malade est peu sensible aux problématiques de prix.

Ainsi en 1998 on dispose en France d'une offre de générique, sans avoir en face une demande correspondante. Le *statu quo* est intenable, d'où le début de la deuxième époque du générique.

2.A-2 Créer la demande

Afin de créer la demande générique, les pouvoirs publics s'étaient d'abord efforcés de travailler avec les médecins. Malheureusement ces négociations échouèrent pour plusieurs raisons, notamment l'incompréhension et l'opposition de principe entre les médecins et les caisses d'assurance maladie.

Devant cet échec, les pouvoirs publics se tournèrent vers les pharmaciens pour aider au développement des génériques d'où une série d'accords et de textes publiés en 1998 et 1999. Ceux-ci définissent le cadre de l'exercice du droit de substitution, et de son pendant économique, l'égalisation des marges.

Depuis le 1er septembre 1999, un pharmacien peut en effet, de son propre chef et sans recueillir auparavant l'avis du prescripteur, remplacer un médicament par un autre dans le cadre du répertoire de l'AFSSAPS : c'est le fameux « droit de substitution ».

Ainsi depuis fin 1999, le marché du générique en France a pris un tout autre visage, complètement original au niveau international, puisque ce sont les pharmaciens, et eux seuls, qui sont les moteurs du générique.

Bien qu'il soit encore un peu tôt pour tirer des conclusions définitives sur l'intérêt du droit de substitution moins de deux ans après sa mise en place, on peut cependant affirmer qu'il a eu un effet très profitable aux génériques et a marqué une accélération très nette de la croissance du marché des médicaments génériques (cf. Figure 5, courbe « génériques », p 19). Sur l'année 2000, on observe une croissance du chiffre d'affaire des génériques sur 12 mois glissants de l'ordre de 50% par an.

2.A-3 Le droit de substitution

Le droit de substitution a été introduit par le protocole d'accord du 24 septembre 1998 entre l'Etat et les pharmaciens d'officine, qui prévoyait son inscription dans la loi de financement 1999 de la Sécurité Sociale. Le droit de substitution permet au pharmacien de remplacer le médicament prescrit par un autre au sein du même groupe générique, tel que défini dans le répertoire de l'AFSSAPS.

Le Droit de substitution

Il est décrit dans l'article 29 de la loi 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999 qui ouvre le droit, pour le pharmacien, de « *délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient* ».

La spécificité du droit de substitution est de permettre la délivrance d'un produit autre que celui prescrit sans avoir obtenu préalablement l'accord du prescripteur[10].

Cependant, avec le système tel qu'il était alors conçu, le droit de substitution était condamné économiquement car, le médicament générique étant beaucoup moins cher que le princeps, le pharmacien gagnait moins d'argent en délivrant un générique. Le droit de substitution devait donc être accompagné d'un volet d'incitation économique.

Ce premier accord sera ainsi suivi d'un deuxième : le protocole additionnel du 28 avril 1999 entre l'Etat et les pharmaciens d'officine portant sur la rémunération de la pharmacie. Celui-ci institue, en même temps qu'une revalorisation générale des marges[11], le principe d'une marge identique pour le pharmacien que celui-ci délivre un médicament princeps ou un médicament générique (cf 1.C-4, p9). Il fixe un objectif de substitution ambitieux pour les pharmaciens : 35 % du champ du répertoire de l'AFSSAPS. On reviendra plus loin sur cet objectif et ses conséquences (cf. 5.B-2, p 52). Ce protocole additionnel sera intégré dans l'arrêté du 28 avril 1999 relatif aux marges des médicaments remboursables, puis dans le décret 99-486 du 11 juin 1999 relatif à la neutralité financière de l'exercice du droit de substitution au sein d'un groupe générique.

Le droit de substitution n'entrera en vigueur qu'après le décret du 11 juin 1999, qui précise les conditions dans lesquelles la substitution peut être exercée et les mentions que doit apporter le pharmacien sur l'ordonnance. L'égalisation des marges ne sera quant à elle effective qu'au 1er septembre

[10] Dans la plupart des autres pays qui disposent d'un « droit de substitution » (Allemagne, Etas-Unis, Pays-Bas), celui-ci est à entendre au sens restrictif, c'est-à-dire sur accord explicite du médecin.

[11] Le système de calcul des marges très dégressif à six tranches a été abandonné au profit du système actuel, qui comporte seulement deux tranches.

1999. C'est pourquoi on considère en pratique que le droit de substitution n'a été utilisé qu'à partir de septembre 1999.

Il reste possible pour le médecin d'interdire la substitution en précisant « *non substituable* » sur son ordonnance, ceci pour des raisons bien évidentes de santé publique (sensibilité particulière à certains excipients par exemple).

Il est à noter que le droit de substitution ne se limite pas à la substitution d'un générique à une spécialité de référence : la substitution intra-générique existe et joue même un rôle capital dans le recul des génériques en nom de fantaisie (cf. 3.A-4, p30). Il est également possible pour le pharmacien de délivrer un princeps alors qu'un générique a été prescrit ; pour limiter au maximum cet effet pervers, la réglementation a mis en place le principe du « tunnel des 50 centimes »[12]. Ceci permet d'interdire en théorie toute substitution du générique vers le princeps. En pratique, la réalité de l'application de cette mesure est pour le moins douteuse vu sa complexité et l'impossibilité de suivre le détail de la délivrance par rapport à la prescription. En revanche, il semblerait que la présence seule de cette règle joue un effet dissuasif suffisant.

2 - B. Les clefs du marché

Avant de parler de part de marché des génériques, il faut d'abord bien préciser par rapport à quelle base on la mesure, et quels sont les facteurs influents ; on peut en effet juger la pénétration des génériques par rapport à l'ensemble des médicaments remboursables ou juste par rapport aux groupes génériques.

[12] Cette règle est prévue à l'article L162-16 du CSS, et son application est précisée par la convention signée entre l'Etat et les pharmaciens d'officine. Elle pénalise la substitution d'un produit au profit d'un autre si ce dernier est 50 centimes plus cher que le premier.

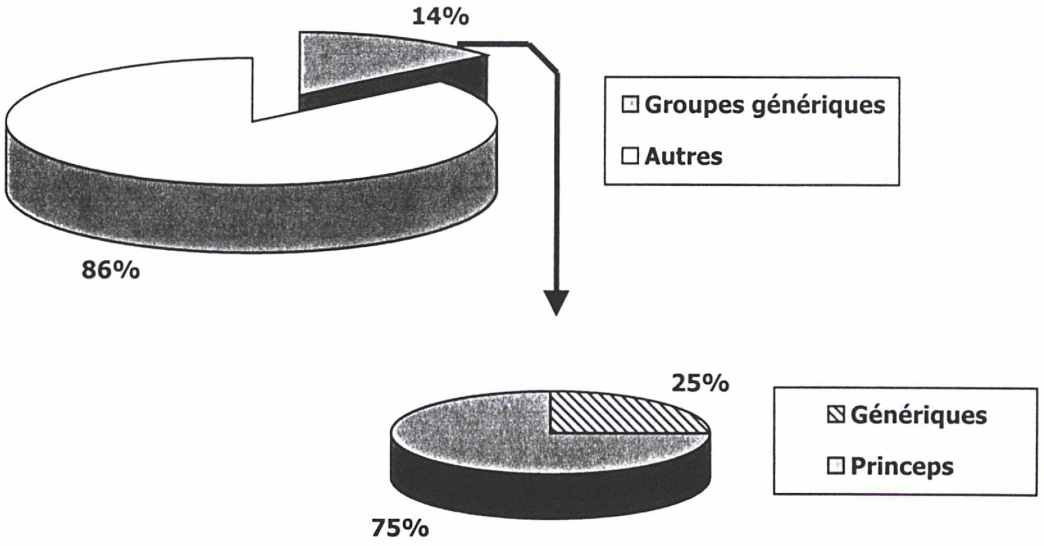


Figure 4 - Schéma explicatif du marché des médicaments générique. Les données numériques présentées ici sont des valeurs indicatives à fin 2000.

Sur la Figure 4, on voit que, au sein de l'ensemble des spécialités remboursables, les spécialités (princeps et génériques) appartenant à des groupes génériques ne constituent qu'environ 14% du marché en chiffre d'affaire. Ensuite, à l'intérieur de ces groupes génériques, les médicaments génériques comptent pour environ 25% en chiffre d'affaire, contre 75% pour les spécialités de référence. On comprend ainsi que les médicaments génériques ne représentent que 14% x 25% = environ 3% du marché total des médicaments remboursables.

On a ainsi deux phénomènes représentant deux réalités bien distinctes : tout d'abord, la taille du répertoire (soit le chiffre d'affaire total des groupes génériques) ne dépend que de la chute de nouveaux brevets dans le domaine public, et de la volonté des laboratoires génériqueurs de concurrencer les spécialités de référence correspondantes (ainsi que de la capacité de l'AFSSAPS à accorder les AMM correspondantes).

Ensuite, la pénétration totale des génériques va dépendre de la part de marché qu'ils peuvent prendre à l'intérieur du répertoire, c'est-à-dire des comportements de prescription et de substitution, par le médecin et le pharmacien respectivement.

Les différents acteurs dans le domaine du générique n'interviennent pas au même niveau pour expliquer la pénétration des génériques, comme on peut le voir dans le tableau suivant :

	Taille du répertoire	**Part de marché générique au sein du répertoire**
Génériqueurs	Volonté de lancer de nouveaux génériques.	Promotion auprès des pharmaciens (et des médecins)
Médecins	-	Prescription générique
Pharmaciens	-	Substitution
CNAMTS, DSS	-	Politique actuelle d'incitation à la substitution
AFSSAPS	Accord d'AMM génériques	-

Il est à noter que l'analyse des chiffres de ventes de génériques est compliquée par le fait que celles-ci montrent un effet saisonnier très marqué, avec un creux en été (cf. Annexe 8 - A, p85).

2.B-1 Taille du répertoire

Si on s'intéresse à la taille du répertoire en chiffre d'affaire, on observe sur la Figure 5 que, grâce à la parution régulière de nouvelles versions du répertoire qui correspondent à l'incessante mise sur le marché de nouvelles spécialités génériques, le répertoire couvre une part de plus en plus importante de l'ensemble des médicaments, ce qui permet d'être optimiste sur l'avenir à long terme des génériques, tant que le renouvellement des groupes génériques pourra continuer au même rythme.

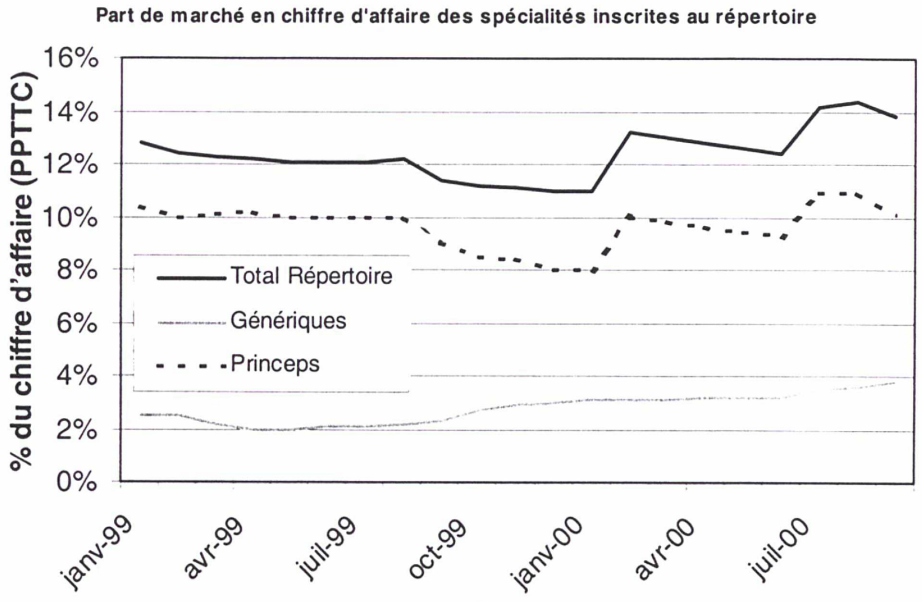


Figure 5 - Part de marché en chiffre d'affaire PPTTC des spécialités du répertoire sur l'ensemble des médicaments remboursables (Le Pharmacien de France – N°8).

Entre ces « marches d'escaliers » à chaque nouvelle version du répertoire, on observe nettement une décroissance du chiffre d'affaire des groupes génériques : ceci est dû à l'effet de structure, nom donné au fait que, pour une même indication, la consommation a tendance d'une année sur l'autre à se reporter vers des produits plus récents (cf. Annexe 8 - B, p87).

2.B-2 Taux de générique

Au sein même du répertoire, on peut noter que la délivrance générique reste, en chiffre d'affaire, entre 20% et 25% du total génériques plus spécialités de référence (cf. Figure 6).

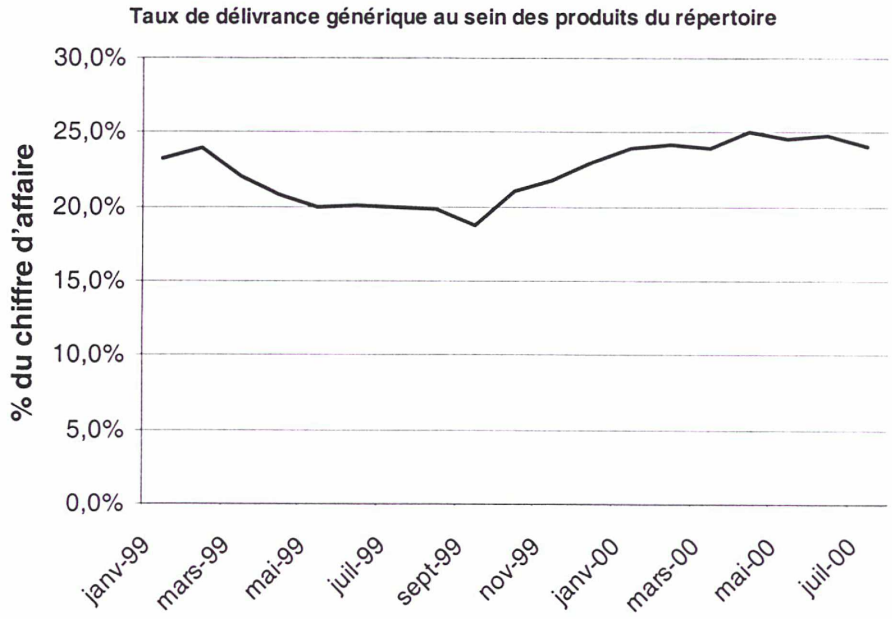


Figure 6 - Taux de générique en chiffre d'affaire remboursable au sein des spécialités inscrites au répertoire publié en juillet 98 (CNAMTS).

Sur la Figure 6, l'effet de « décroché » en septembre 99 est dû à la parution d'un nouveau répertoire : il a été vendu au moins autant de médicaments génériques qu'au mois précédent, en revanche comme la base de calcul a été brusquement élargie, la proportion de générique chute brutalement. Ce même effet est visible, quoique de manière moins visible, pour le mois de mars 2000.

2.B-3 Analyse de la croissance

Le chiffre d'affaire réalisé par les médicaments génériques est en forte croissance, passant en PPTTC de 350 M € (2,3 milliards de FF) en 1998 à 440 M € (2,9 milliards de FF) en 1999, et l'accélération due au droit de substitution le porte à 640 M € (4,2 milliards de FF) en cumul mobile en septembre 2000 [2].

En s'intéressant au chiffre d'affaire PFHT, on obtient un chiffre de 250 M € (1,65 Mds FF) pour 1999 et 385 M € (2,5 Mds FF) pour 2000.

Ces chiffres permettent d'estimer que le marché générique de 1999 à 2000 a montré un taux de croissance en chiffre d'affaire d'environ 50%. Ces 50 points de croissance peuvent se décomposer comme suit :

- 10 points environ sont dus à la croissance globale des dépenses de médicaments, toutes catégories confondues.

- 15 points environ sont à rattacher à la croissance du chiffre d'affaire du répertoire générique (qui passe de 12% à 14% du total

médicament) : il s'agit là d'un effet mécanique d'introduction de nouveaux génériques et de création de nouveaux groupes génériques.

- la moitié de la croissance, c'est-à-dire 25 points, est expliquée par la croissance du taux de délivrance générique, qui passe de 20% à 25% au sein des produits du répertoire : le facteur le plus important de la croissance est donc l'action des pharmaciens et des médecins, qui, par la substitution et la prescription respectivement, assurent la délivrance de plus en plus importante de médicaments génériques.

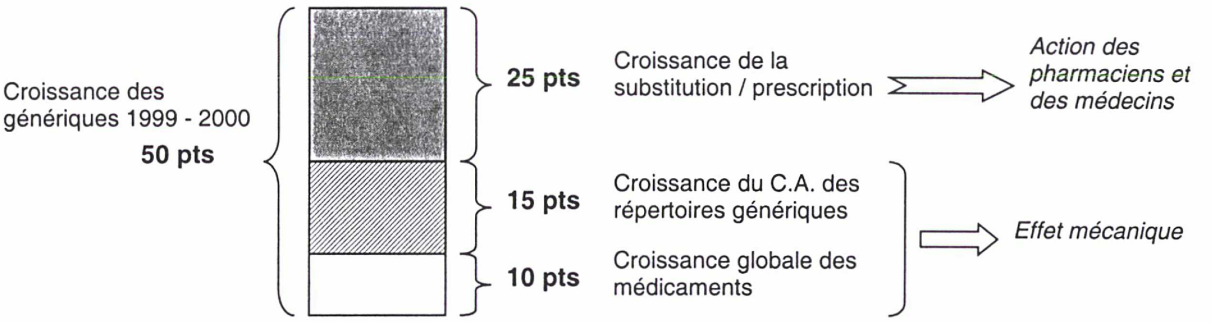


Figure 7 - Schéma explicatif de la croissance du chiffre d'affaire générique de 1999 à 2000.

2 - C. Petit traité de manipulations numériques

Comme dans beaucoup de secteurs économiques, il est possible de dire tout et son contraire grâce à des chiffres habilement maniés. Dans le secteur pharmaceutique, c'est peut-être encore plus vrai à cause des distinctions entre les ventes des laboratoires (en PFHT), les ventes des pharmaciens (PPTTC), les montants présentés au remboursement et les montants effectivement remboursés (selon le taux de remboursement entre 35 et 100%). Le marché des médicaments génériques ajoute à la confusion avec la notion de groupe générique qui inclut aussi le princeps.

	Mds €	Mds FF
PFHT	13,3	87,5
Présentés au remboursement *	13,6	89,2
Remboursés au titre du régime général *	9,9	65,2

Tableau 1 - Chiffre d'affaire des médicaments remboursables en 2000 (* chiffres CNAMTS 2000)

Il faut donc comprendre que les laboratoires pharmaceutiques ont réalisé 13,3 Mds € (87 Mds FF) de vente auprès des grossistes et pharmaciens, que le public a demandé un remboursement de 13,6 Mds € (89 Mds FF) et que les dépenses de médicaments pour la sécurité sociale se sont élevées à 9,9 Mds € (65 Mds FF), ce qui correspond à une couverture moyenne de 73%. Les 65 Mds FF et 87 Mds FF sont les chiffres les plus entendus dans la presse professionnelle ou grand public.

Pour les médicaments génériques, il faut considérer d'un côté le répertoire (les groupes génériques) et les génériques proprement dit de l'autre. On obtient donc, avec les définitions précédentes, les résultats suivants :

	M €	Mds FF
Génériques présentés au remboursement *	427	2,8
Génériques remboursés *	290	1,9
CA PFHT des génériques	367	2,4
CA PFHT du répertoire générique	2000	13,1
Ventes génériques PPTTC	732	4,8

Tableau 2 - chiffre d'affaire 2000 des médicaments génériques (* chiffres CNAMTS)

Ce dernier chiffre de 4,8 Mds FF se trouve dans la presse destinée aux pharmaciens d'officines, qui cherche à montrer les bons résultats des génériques. Il représente les ventes des pharmaciens, incluant donc les marges des différents acteurs et les taxes (TVA). Il regroupe donc tous les médicaments achetés par le public, même ceux qui ne sont pas portés au remboursement. Mais ce chiffre est très supérieur au montant présenté au remboursement, alors que tous les génériques sont des produits remboursables, ce qui amène à penser que l'utilisation de ce chiffre de 4,8 Mds FF nécessite une grande précaution.

Enfin, pour juger les médicaments génériques, la presse les situe généralement au sein du marché pharmaceutique, mais les chiffres utilisés diffèrent selon le résultat recherché (cf. Tableau 3).

	PFHT	Volume (nombre de boîtes)
Pourcentage des groupes génériques dans le marché des médicaments remboursables	15%	21%
Pourcentage des médicaments génériques dans le marché des médicaments remboursables	2,8%	6%
Pourcentage des médicaments génériques dans le répertoire des groupes génériques	23%	29%

Tableau 3 – Parts de marché (spécialités inscrites au répertoire de l'AFSSAPS de janvier 2001)

Ainsi, pour montrer que les génériques ne représentent qu'une faible part du marché des médicaments remboursables, il suffit de dire qu'ils ne pèsent que 2,8% du marché. Par contre on peut dire que leur potentiel est fort puisque les groupes génériques (le répertoire) représentent 15% du marché.

Pour montrer que les génériques ont bien décollé, il suffit de les replacer dans leur marché potentiel, celui des médicaments princeps inscrits au répertoire de l'AFSSAPS : ils représentent alors 23% du marché.

Et pour terminer, les chiffres deviennent beaucoup plus positifs et encourageants en utilisant les volumes en nombre de boîtes vendues : les génériques représentent alors presque 30% de leur marché !

2 - D. Prévisions de croissance

Nous apparaîtrions comme extrêmement prétentieux si nous prétendions prévoir parfaitement la croissance future des médicaments génériques dans le marché des officines en ville sur les prochaines années : en effet, comme on l'a vu ce marché présente une complexité économique et politique telle qu'aucun intervenant ne se risque à annoncer autre chose que des chiffres vagues pour un avenir incertain. Cependant il nous apparaît possible de donner quelques chiffres, basés plus sur le bon sens que sur une analyse économique d'une précision diabolique.

Pour prévoir la croissance du marché des génériques, il nous faut revenir à la décomposition en trois parties de cette croissance, telle qu'on l'a vue précédemment.

Il ne nous appartient pas ici de faire des prévisions détaillées de la croissance globale du marché des médicaments. On peut simplement estimer qu'avec le ralentissement de la croissance du PIB elle ne sera pas supérieure à 10% (l'augmentation record de plus de 11% en 2000 est en partie liée à la bonne conjoncture économique). De plus, il apparaîtrait comme un acte de foi purement irrationnel d'estimer que les ventes de médicaments progresseront à un rythme inférieur à 5% l'an. On prendra donc 5% - 10% comme fourchette large, et peu compromettante, de croissance du marché global des médicaments remboursables.

La part des spécialités inscrites au répertoire dans l'ensemble des médicaments représente environ 15% (soit 2 Mds €, 13 Mds FF en PPTTC). Cette valeur dépend essentiellement de la chute dans le domaine public de brevets de nouvelles molécules. Or dans un avenir proche un certain nombre de produits à fort chiffre d'affaire vont être génériquables en France : par exemple le Mopral®, réalisant un chiffre d'affaire PPTTC d'environ 244 M € (1,6 Mds FF) [21], devrait être génériquable d'ici 2002. Quand ce produit sera génériqué, le répertoire gagnera automatiquement ces 244 M € de chiffre d'affaire, soit 12% d'augmentation. Bien sûr, la croissance du chiffre d'affaire du répertoire ne dépend pas uniquement d'un produit tel que le Mopral® : il existe un grand nombre de produits plus discret qui seront aussi prochainement génériqués. Cependant, en prenant ce chiffre comme base de réflexion, et en considérant le chiffre actuel, on peut estimer raisonnablement la croissance du répertoire générique entre 10 et 15%.

Pour étudier la croissance de la délivrance générique (prescription et substitution confondues), on peut considérer l'expérience étrangère :

- En Allemagne, la délivrance générique est passée, en chiffre d'affaire, de 25% en 1989 à 40% en 1998 (en part de marché de l'ensemble des médicaments génériqués) (cf. 4.A-3 p43). Ceci

représente une croissance de l'ordre de 1,5 points par an en moyenne.

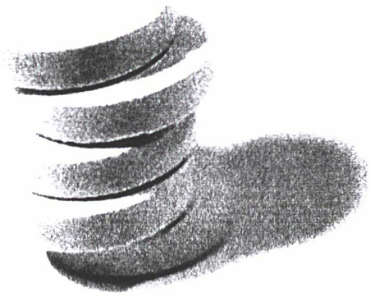
- Au Royaume-Uni, la proportion passe de 35% en 1993 à 47% en 1999, soit une augmentation de 1,7 points par an.

Il est remarquable de constater que dans ces deux pays, très efficaces en terme de politique de développement des génériques, le taux de délivrance générique progresse somme toute à un rythme lent, ce qui fait apparaître comme largement illusoire l'objectif du protocole d'accord entre l'Etat et les pharmaciens, qui prévoyait un passage de 20% à 48% sur une seule année. Le résultat obtenu en 2000 (délivrance générique augmentant de 20% à 25%, soit 25 points de croissance) peut être considéré comme un simple rattrapage et il est peu probable qu'un tel succès sera reproductible. On peut en fait s'attendre à un très fort tassement de la croissance, descendant peut-être à seulement 1,5 points supplémentaires par an, soit +6% de croissance du taux de la délivrance générique. Une hypothèse plus optimiste serait de considérer cependant que les pharmaciens, continuant sur leur lancée vont pouvoir monter ce taux de 2 à 3 points, soit +10% de croissance.

En considérant ces deux hypothèses, on peut encadrer ainsi la croissance des génériques :

Croissance	Minimum	Maximum
Marché total du médicament	+5%	+10%
Part de marché du répertoire	+10%	+15%
Taux de délivrance générique	+6%	+10%
Total	**+21%**	**+35%**

On peut en déduire d'une part que le marché générique vivra sûrement une croissance à deux chiffres, plus du double de celle des médicaments dans leur ensemble, ce qui justifie l'intérêt économique des génériques pour les industriels. D'autre part l'année 2000 a très certainement été une année record, et on peut s'attendre à un tassement marqué de la croissance à l'avenir, notamment à cause d'un effet de saturation de la délivrance générique : en s'inspirant des exemples étrangers, on observe qu'il est difficile d'obtenir des taux de délivrance générique de l'ordre de 30% à 40%.



3. Acteurs industriels

Résumé :

Depuis 1995-1996, le marché pharmaceutique français présente une nouvelle catégorie de laboratoires, ceux qui sont spécialisés dans les produits génériques. Ces « génériqueurs » se caractérisent à la fois par la spécificité de leur produit (le plus souvent en DCI) et de leur client (le pharmacien). Même si on ne peut aucunement considérer que les génériques soient une menace pour l'innovation, les génériques se heurtent cependant aux laboratoires innovants qui peuvent faire appel à un certain nombre de stratégies pour éviter de trop perdre face à eux.

3 - A. Les laboratoires du générique

3.A-1 Les génériqueurs internationaux

Il n'existe aucun génériqueur indépendant actif internationalement. Seuls certains laboratoires pharmaceutiques innovants ont une stratégie mondiale et cohérente pour leurs filiales génériques. On peut citer par exemple Merck AG, Novartis et Teva. Merck, via sa filiale Merck Generics GmbH est implanté dans une quinzaine de pays à travers le monde (Royaume-Uni, France et Australie étant les principaux). L'israélien Teva, premier génériqueur mondial, n'a pas encore réussi à s'implanter en France. On peut s'attendre à ce qu'il rachète un génériqueur français dans les années à venir.

La raison de ce manque de dimension internationale est principalement l'inhomogénéité des marchés (prix, législation nationale, taille des marchés, mentalités...). Comme on l'a déjà vu au paragraphe 1.B-3, les RCP des génériques varient selon les pays. C'est un exemple de difficulté à avoir une stratégie internationale cohérente.

3.A-2 Dépendance d'un laboratoire innovant

La question la plus naturelle est de savoir si les génériqueurs doivent être des filiales des grands laboratoires qu'ils vont par la suite concurrencer, ou bien s'ils doivent être indépendants.

Pour un grand groupe international, avoir une filiale générique en France a servi notamment de gage de bonne volonté auprès des pouvoirs publics français. En effet, les négociations avec ces derniers sont nombreuses, notamment pour fixer les prix des médicaments et pour négocier les conventions permettant d'échapper aux taxes sur la croissance au titre de l'ONDAM[13] (cf. Encadré p65).

De plus, quitte à perdre des parts de marché, les laboratoires essayent que cela reste au bénéfice du groupe en génériquant leur propres spécialités. Techniquement l'avantage est de taille puisque le génériqueur peut lancer son produit en avance sur ces concurrents grâce à une collaboration avec la maison mère. L'argument de vente est alors puissant : l'identité entre générique et princeps est alors d'autant plus indiscutable que c'est le même laboratoire qui fabrique les deux.

On peut prendre l'exemple du Vastarel® (quatrième chiffre de vente et devenu génériquable en 2000) produit par Servier : Biogaran, justement filiale de Servier, parvient à emporter la première place en générique alors qu'il n'est d'habitude qu'un challenger de Merck Génériques. Nul doute que ce succès est dû à la filiation entre les deux laboratoires.

Par ailleurs, le développement des génériques engendre des dépenses conséquentes en matière de visiteurs médicaux. Et comme il a bien fallu mettre en place cette force de vente dont le coût est élevé, le support d'un grand groupe pour couvrir les frais a été un facteur clef de présence sur le marché.

La plupart des génériqueurs restent déficitaires en France en 2000. Ceci ne signifie cependant pas pour autant que le générique est une activité non rentable par définition ; en effet, le phénomène de filiation à un laboratoire innovant a un effet pervers sur les coûts : lorsque le génériqueur achète la matière première à sa maison mère, celle-ci lui applique un prix de transfert élevé, à des fins de rentabilité financière et d'optimisation fiscale [3].

[13] L'Objectif National de Dépense d'Assurance Maladie est voté chaque année par le Parlement dans le cadre de la loi de financement de la sécurité sociale. Au contraire du budget de l'Etat, ce n'est pas une valeur opposable de dépense mais bien un « objectif », d'ailleurs régulièrement dépassé.

3.A-3 La frilosité française

On peut imputer aux laboratoires français, ou vendant en France, une part de responsabilité dans le retard actuel des génériques qui ne se sont développés que tardivement en comparaison avec nos voisins européens et avec les Etats Unis. De plus une fois ce marché créé, on peut reprocher aux grands laboratoires français que sont Aventis et Sanofi-Synthélabo de faire preuve d'une certaine réticence à développer les génériques.

RPG Aventis (Aventis)	+31%
Merck génériques (Merck AG)	+164%
Irex (Sanofi-Synthélabo)	+28%
GNR pharma (Novartis)	+97%
Biogaran (Servier)	+245%
Bayer Classics (Bayer Pharma)	+116%

Tableau 4 - Progression des ventes PFHT des génériqueurs français entre 1999 et 2000

Comme on peut le voir sur le tableau précédent, les résultats des deux leaders français de la pharmacie ne sont pas à l'image de ceux de leurs concurrents. Pourtant à eux deux, ils réalisent 20% du chiffre d'affaire PFHT du marché pharmaceutique français et disposent d'un portefeuille de produits très large. Ils leur est donc facile d'être les premiers à lancer des génériques.

Aventis	43
Novartis	23
Sanofi-Synthélabo	18
Pfizer	10

Tableau 5 – Nombre de spécialités de référence inscrites au répertoire de janvier 2001 pour les quatres laboratoires les plus représentés.

Malgré la très forte présence d'Aventis en nombre de princeps inscrits au répertoire (cf. Tableau 5), sa filiale RPG Aventis réalise une croissance faible, alors que chacun de ces produits aurait pu être génériqué en avance sur la concurrence par la propre filiale de la maison mère, ce qui est un formidable avantage pour s'installer sur le marché et asseoir sa dominance.

Les laboratoires français n'ont donc pas voulu développer efficacement le marché générique comme on peut le voir aussi à travers leur politique marketing initiale peu innovante, centrée sur le générique en nom de fantaisie, et cherchant à reproduire avec les génériques la stratégie utilisée pour les médicaments traditionnels.

3.A-4 Nom de fantaisie en perte de vitesse

Un laboratoire dont la cible est le médecin développe des produits avec des noms de fantaisie pour que le praticien s'en souvienne et le prescrive. Les acteurs sont de moins en moins nombreux sur ce créneau, le laboratoire Irex restant véritablement le seul. Le pari sur l'avenir est risqué mais peut être payant.

Les génériques qui sont prescrits par les médecins atteignent en effet des taux de pénétration très élevés. Actuellement, les seuls génériques à s'être glissés dans les 600 médicaments les plus vendus sont cinq génériques en nom de fantaisie et un seul en DCI. Ceci est dû au fait qu'avant l'octroi du droit de substitution, les médecins étaient la seule cible du marketing générique et qu'ils sont plus réceptifs aux noms de marque.

On peut considérer par exemple le Dialgirex® d'Irex, premier générique en 2000 avec plus de 12 M € (80 M FF) de chiffre d'affaire.

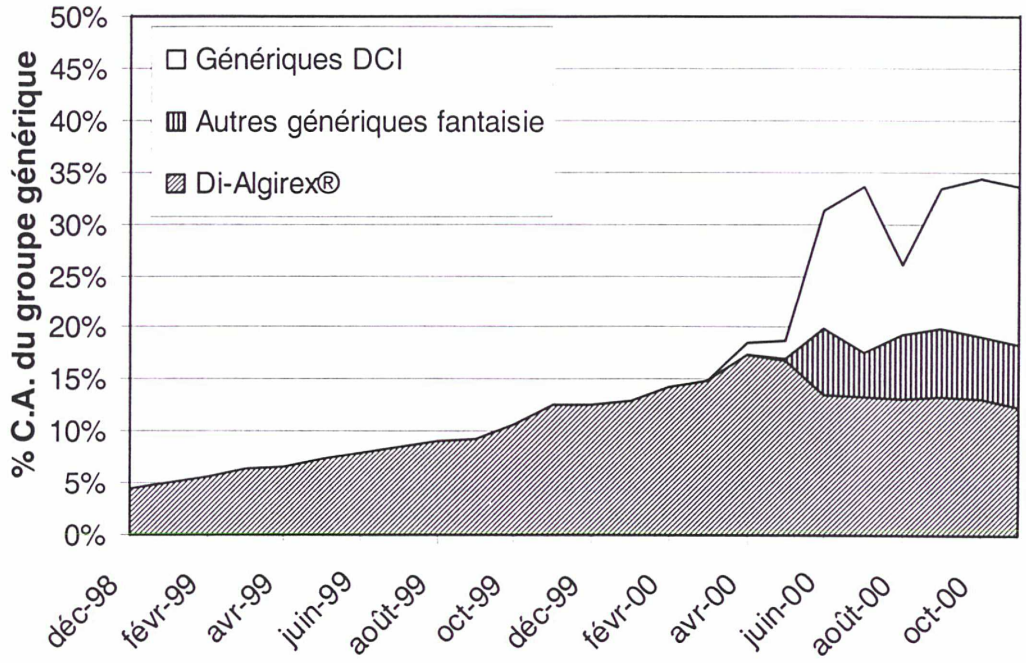


Figure 8 - Part de marché du Dialgirex® et autres génériques dans le groupe du Di-Antalvic® (paracétamol + dextropropoxyphène)

On remarque sur ce graphique que le Dialgirex® a obtenu jusqu'à 15% en chiffre d'affaire du groupe générique du Di-Antalvic®. On observe néanmoins une érosion à partir de juin 2000 au bénéfice d'autres génériques, notamment en DCI. Il s'agit là d'un signe précurseur du fléchissement des génériques avec nom de fantaisie au bénéfice des génériques en DCI. Ceci est facilement explicable par l'octroi du droit de substitution et le rôle plus important joué par les pharmaciens. La stratégie des génériqueurs a dû évoluer en conséquence et la DCI devient peu à peu prédominante.

3.A-5 Stratégie de gamme et DCI

Pour la substitution, le pharmacien utilise une liste de correspondance entre princeps et molécule active ; un générique faisant apparaître la DCI lui permet de faire ce travail de substitution facilement.

Un laboratoire dont la cible est le pharmacien a donc tout intérêt à produire des génériques en DCI.

Pour se distinguer et s'imposer auprès du pharmacien, les laboratoires doivent faire beaucoup de publicité et prouver que leur gamme est la plus complète : l'importance de la gamme est primordiale afin de convaincre le pharmacien qu'à chaque fois qu'il est face à une possibilité de substitution, ce même laboratoire a le produit qui convient. En effet, le pharmacien se limitera de toute façon à deux ou trois fournisseurs afin de limiter le nombre de références en stock, et il est indispensable pour lui de couvrir entièrement ses besoins en génériques avec seulement ses quelques fournisseurs.

Une gamme large en DCI est donc l'atout premier qu'un génériqueur doit avoir pour emporter la préférence des pharmaciens.

Cette stratégie est maintenant la plus répandue auprès des laboratoires. Ils font d'ailleurs l'essentiel de leurs ventes sur les quelques mêmes molécules actives les plus vendues, qu'ils se doivent d'avoir impérativement dans leur gamme. Ainsi les grands génériqueurs que sont Merck Génériques, Biogaran, RPG Aventis, GNR Pharma et Bayer Classics ont tous une version générique en DCI de la trimetazidine, du fenofibrate, du gliclazide, qui correspondent respectivement au Vastarel®, Lipanthyl®, et Diamicron®, membres du top 50 des médicaments les plus vendus en France.

3.A-6 DCI – L'avenir des génériques

La situation actuelle est très propice à la DCI et les génériqueurs ne s'y trompent pas car même Irex a lancé ses derniers produits en DCI. En effet, malgré les résultats prometteurs de certains génériques avec nom de fantaisie, réalisant plusieurs dizaines de millions de francs de chiffre d'affaire, il est très difficile de lancer efficacement un générique avec nom de fantaisie. L'efficacité de la promotion médicale est bien évidemment décroissante avec le nombre de produits présentés à la fois, et actuellement la taille de gamme d'un génériqueur tourne autour de 60 produits, à comparer avec les quelques produits présentés par les visiteurs médicaux des laboratoires innovants. La visite pharmaceutique des génériqueurs DCI, elle, ne doit promouvoir que le nom du laboratoire en tant que marque et quelques produits phares.

De plus, puisque le pharmacien a maintenant la possibilité de substituer (notamment s'il n'a pas le générique en nom de fantaisie en stock), il faut de toute façon rencontrer les pharmaciens pour les convaincre de s'approvisionner dans la gamme du laboratoire. Le génériqueur qui veut travailler en nom de fantaisie est donc dans l'obligation d'entretenir une double visite, médicale et pharmaceutique, auprès du médecin pour emporter la prescription et auprès du pharmacien pour emporter la délivrance : le surcoût est trop important pour que cette stratégie soit intéressante.

C'est vraiment l'octroi du droit de substitution qui a fait basculer l'avantage à la DCI. De plus, si le gouvernement réussi à convaincre le médecin de prescrire en DCI, grâce à de nouvelles mesures, le générique en nom de fantaisie sera définitivement perdu. Les résultats individuels des génériques en DCI ne seront peut-être pas aussi bons que ceux des génériques en nom de fantaisie actuels (plus de 10 M € - 66 M FF de ventes annuelles pour certains) mais cela profitera à l'ensemble du marché générique.

Enfin, il est à noter que les génériques en nom de fantaisie n'existent pas en Allemagne et au Royaume-Uni, qui sont tous deux de gros marchés génériques. La DCI entre donc dans la logique actuelle d'homogénéisation au niveau européen.

D'ailleurs, on voit sur la Figure 9 que les génériques en nom de fantaisie ont un chiffre d'affaire en très légère progression sur deux ans, alors que les ventes des médicaments en DCI croissent rapidement. Leur poids en chiffre d'affaire est devenu prépondérant en mai 2000, résultat logique après la mise en place du droit de substitution.

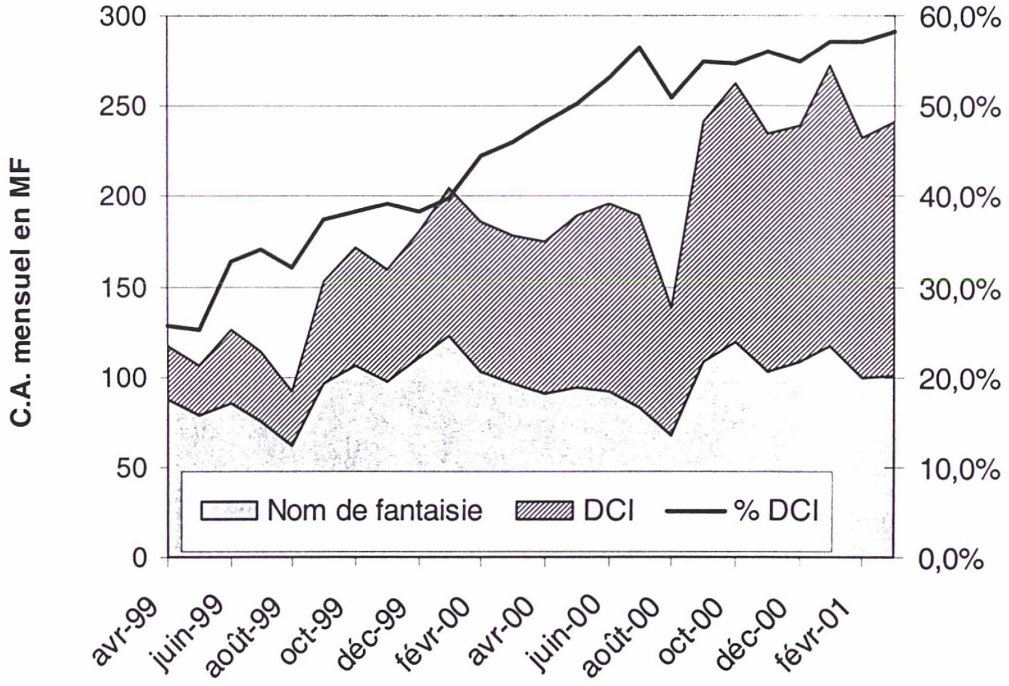


Figure 9 - Chiffre d'affaire mensuel PFHT des médicaments génériques. Pourcentage de médicaments en DCI dans l'ensemble des génériques.

3.A-7 L'avantage au premier entrant

Parmi les stratégies offertes aux génériqueurs est celle de l'arrangement avec le laboratoire de la spécialité de référence (que ce soit la maison mère ou un autre laboratoire). Ainsi, un génériqueur peut lancer un générique quelques mois avant la chute du brevet, s'implanter confortablement sur le marché et, dans le cas d'un marché libre, fixer le prix du générique. Bien sûr il paiera des royalties au laboratoire de référence. Dans les pays où la guerre des prix est une réalité, il pourra également stabiliser le prix à un niveau supérieur à celui qui découlerait d'une compétition féroce sur les prix, comme Generics UK par exemple a su le faire en génériquant le Zantac® de Glaxo Wellcome [7].

L'exemple déjà cité du Vastarel® et de Biogaran est intéressant (cf. 3.A-2, p28). En effet, Biogaran, filiale du laboratoire Servier fabriquant le princeps Vastarel®, a vendu son générique un mois en avance sur ses concurrents et cela lui a suffit pour être leader sur le groupe générique en

prenant presque 10% des ventes en unités en 6 mois (60% restant au princeps). On peut donc imaginer obtenir un résultat encore meilleur pour le génériqueur s'il lance son produit avec 6 mois d'avance.

Etre le premier ou parmi les premiers à génériquer chaque princeps est une stratégie clef pour un génériqueur, stratégie prônée notamment par le leader Merck Génériques.

3.A-8 Un nouveau client : le pharmacien

Si la largeur de la gamme et la capacité à entrer en premier sur chaque marché sont les points les plus essentiels de la stratégie d'un génériqueur en France, les acteurs principaux doivent cependant se différencier sur d'autres points. En effet, le droit de substitution fait que le pharmacien est réellement devenu le client du laboratoire puisqu'il a désormais un pouvoir de décision, détenu jusqu'ici par le prescripteur seul.

La vente directe aux pharmacies s'est développée dans ce sens, permettant aux laboratoires d'offrir des remises importantes et des accords de coopération commerciale (rémunération pour le placement d'une affiche ou pour l'occupation de surface sur le comptoir). Pour mieux développer cette forme de vente, les génériqueurs ont mis en place des sites Internet, des services d'assistance téléphonique et tout un système d'engagements vis-à-vis du client, engagements regroupés dans leur charte client (fréquence de livraison, reprise de lots périmés, etc.)

A cela s'ajoutent des services annexes offerts aux pharmaciens qui sont devenus pratique courante : formations des assistants officinaux, documents d'aide à la substitution, plaquettes d'information destinées aux malades, etc.

Et tandis que certains génériqueurs se concentrent sur les clients déjà acquis pour les fidéliser et augmenter leur taux de substitution, d'autres cherchent toujours à accroître leur clientèle. Mais tous surveillent de très près la chute des brevets pour continuer à entretenir leur gamme de produits génériques.

L'agressivité commerciale des génériqueurs s'explique par la nécessité pour eux de chercher à s'implanter dans chaque officine, puisque, comme on l'a vu, pour éviter la multiplication des références le pharmacien se fournira exclusivement chez deux voire trois génériqueurs.

3 - B. Résistance des laboratoires innovants

La chute du brevet d'une spécialité phare est toujours un événement traumatisant pour un laboratoire pharmaceutique, car le monopole dont il

disposait disparaît brutalement et qu'il est alors soumis dans de nombreux pays à une concurrence forte sur les prix par les médicaments génériques. Par exemple, l'américain Merck a vu ses ventes fondre de 44% sur un trimestre et de 22% sur l'année à la chute du brevet du Vasotec® (médicament réalisant 1,79 milliards de dollars de chiffre d'affaire annuel) en août 2000 [4]. Ceci justifie économiquement les stratégies de défenses adoptées par les laboratoires innovants face à l'offensive générique.

3.B-1 La défense de l'innovation

Depuis ces vingt dernières années, les coûts de Recherche et Développement liés à la commercialisation d'un produit phare (un « *blockbuster* ») ont monté en flèche jusqu'à des valeurs entre 150 et 300 M € (1 à 2 Mds FF) notamment à cause des essais cliniques. Cette charge de plus en plus importante pèse sur les comptes des laboratoires et devrait les rendre plus sensible à la concurrence générique.

Cependant, la thèse « le générique tue l'innovation », qui a été brandie au démarrage des génériques en France, n'est actuellement plus considérée comme valable : pour prendre un seul exemple, on peut considérer le cas des Etats-Unis, qui sont à la fois le plus gros producteur d'innovations médicamenteuses, et le pays où les génériques sont les plus agressifs, prenant rapidement des parts de marché importantes et menant à une baisse spectaculaire des prix dès que le brevet tombe dans le domaine public.

Il est désormais acquis, y compris pour les pouvoirs publics français, que ce qui paie l'innovation, ce sont les prix élevés accordés aux médicaments nouveaux à leur sortie, et non une espèce de « rente à vie » tout au long de la vie du médicament. Pour des raisons financières, les laboratoires attendent un retour sur investissement rapide, justifiable auprès de leur actionnaires ; leur objectif stratégique est de parvenir à une rentabilité en quelques années, quitte à brader le produit en fin de vie, en profitant de l'effet de structure pour lancer ultérieurement une innovation plus rentable.

Cependant les laboratoires s'opposent encore aux génériques au titre de l'innovation car ils peuvent éventuellement craindre une perte progressive de la protection accordée à la propriété industrielle si les mesures destinées à favoriser le développement des génériques s'intensifient.

3.B-2 Certificat complémentaire de protection

La durée de protection d'un brevet est de 20 ans pour les produits pharmaceutiques. Mais comme les laboratoires brevètent leur molécules potentiellement utilisables le plus tôt possible pour minimiser le risque se faire devancer, une fois commercialisé le produit ne bénéficie plus que de 8 à 12 ans de protection.

Afin de permettre quand même aux laboratoires d'amortir leurs investissements, un Certificat Complémentaire de Protection (CCP) leur a été accordé. Sans entrer dans les détails juridiques qui ont déjà été traités ailleurs [5], le CCP permet en gros de prolonger la protection fournie par le brevet pendant une période de 5 ou 7 ans, retardant d'autant l'arrivée des génériques.

Rappelons que cette problématique de brevet est complètement indépendante de la « règle des 10 ans » (cf Encadré p6).

Certificat Complémentaire de Protection (CCP)

Le législateur français a créé le CCP en 1990 (L.611-3 du CPI). Puis un règlement européen entré en vigueur en 1993 (règlement 1768/92 du Conseil en date du 18 juin 1992) a institué un CCP au niveau européen. Ces deux textes sont en fait contradictoires ce qui donne lieu à une certaine insécurité juridique.

Le CCP peut être accordé à un laboratoire disposant d'un brevet et d'une AMM associée, pour une durée maximale de 7 ans au niveau français et 5 ans au niveau européen.

3.B-3 Procès pour contrefaçon

De manière générale, la protection d'un médicament est assurée par plusieurs brevets, couvrant le principe actif, le procédé de synthèse, les diverses formes galéniques, etc. Ceci fait qu'il est difficile de savoir exactement à partir de quand le médicament est génériquable, et peut donner lieu à des batailles juridiques épiques.

Un jugement récent du Tribunal de Grande Instance de Paris [6] a montré que la limite entre générique et contrefaçon peut être floue, et que les laboratoires peuvent aussi valablement protéger par brevet la forme extérieure de leurs produits.

En pratique, ce phénomène justifie le fait que les laboratoires de génériques se doivent de disposer d'un département juridique efficace et de faire appel aux services de cabinets de veille juridique spécialisés qui, seuls, peuvent identifier la date véritable à partir de laquelle il est possible de génériquer une spécialité donnée.

3.B-4 Changement de galénique et « me-too »

Au cours de la vie d'un produit pharmaceutique, celui-ci va subir plusieurs changement de son dosage et de sa galénique, visant à améliorer son efficacité : lorsque l'effet d'un produit faiblement dosé commence à être bien

connu, on peut passer à des présentations plus fortement dosées avec des améliorations de galénique, comme des formes à libération prolongées.

Au lieu d'un changement de galénique, le laboratoire peut aussi travailler à l'amélioration de son produit actif, par exemple par isolation de l'énantiomère actif au lieu de produire un mélange racémique[14].

Mais si ces améliorations sont normales dans le cycle de vie du médicament, elles peuvent aussi être utilisées comme stratégies de différenciation vis-à-vis du générique : le laboratoire modifie légèrement la galénique et/ou le dosage de son princeps en abandonnant la forme qui est génériquée et gagne ainsi quelques mois, voire quelques années, avant que la nouvelle forme ne soit à son tour copiée.

Une pratique courante est aussi de retirer un médicament du marché avant la fin de la « règle des 10 ans » en introduisant une autre présentation, empêchant ainsi le dépôt de tout dossier de générique car il n'y a plus alors de spécialité de référence à laquelle rattacher le générique [7].

En France, l'efficacité de cette stratégie est à pondérer par le système de prise en compte de l'ASMR, qui sanctionne automatiquement les « fausses » innovation et les « *me-too* » par un prix plus bas.

3.B-5 Hausse des prix princeps

Cette stratégie étant inapplicable en France, elle n'est citée ici que pour mémoire, mais il faut savoir que dans les pays à prix libres, il est assez courant pour les laboratoires innovants d'augmenter le prix de leur princeps, afin de protéger leur chiffre d'affaire en compensant la baisse des volumes vendus par la hausse du prix, et en comptant sur la fidélité des clients à la marque [8].

[14] Des molécules chimiques complexes, et notamment les molécules du vivant, peuvent parfois se présenter sous deux formes dites « énantiomères », images l'une de l'autre dans un miroir. Dans un mélange racémique, les deux énantiomères sont présents alors qu'en général seul l'un des deux à l'effet voulu. Pour un médicament, chercher à isoler l'énantiomère actif peut être absolument capital, comme l'a rappelé l'exemple tristement célèbre de la Thalidomide, dont un seul des deux énantiomères est le médicament tandis que l'autre est un produit tératogène.

3.B-6 Baisse des prix princeps

L'exemple français le plus représentatif de baisse de prix d'un princeps est celui du Clamoxyl®, produit par GlaxoSmithKline, qui a tenté de contrecarrer la progression des génériques en baissant ses prix de manière spontanée à plusieurs reprises de 1996 à 1999 (l'amenant de 38 à 17 FF), forçant ainsi les génériques à s'aligner en dessous.

La logique de cette baisse est à replacer dans son contexte : en annonçant la baisse de ses prix en octobre 1996, le Clamoxyl® a bénéficié d'un effet médiatique fort en apparaissant comme un pionnier de la lutte contre l'augmentation des dépenses. Ceci a permis au médecin de travailler en faveur du contrôle des dépenses de médicaments sans changer ses habitudes de prescription. Grâce à cet effet, le Clamoxyl® a vu sa part de marché dans les antibiotiques passer de 15% en juillet 1996 à 23% en décembre 1996. En parallèle, il y a eu un effort commercial du laboratoire pour relancer la classe amoxicilline. Grâce à toutes ces actions, le Clamoxyl® a pu jusqu'en 1999 protéger ses ventes.

Il est à noter que les effets commerciaux de la baisse de prix du princeps ne se limitent pas aux génériques concurrents, mais s'étendent aux classes d'effet thérapeutique proche, si bien sûr il existe un effet de concurrence par les prix. Dans le cas présent, les prescripteurs s'étant montrés sensible à l'argument du coût de traitement, ils ont fait jouer la concurrence avec les autres classes au profit de l'amoxicilline.

Il n'en reste pas moins que cette stratégie n'est plus intéressante maintenant que le prescripteur n'est plus au centre de la politique générique. D'ailleurs GlaxoSmithKline ne baisse plus le prix de son princeps, qui voit régulièrement la part de marché des génériques de son groupe augmenter (cf. Figure 10).

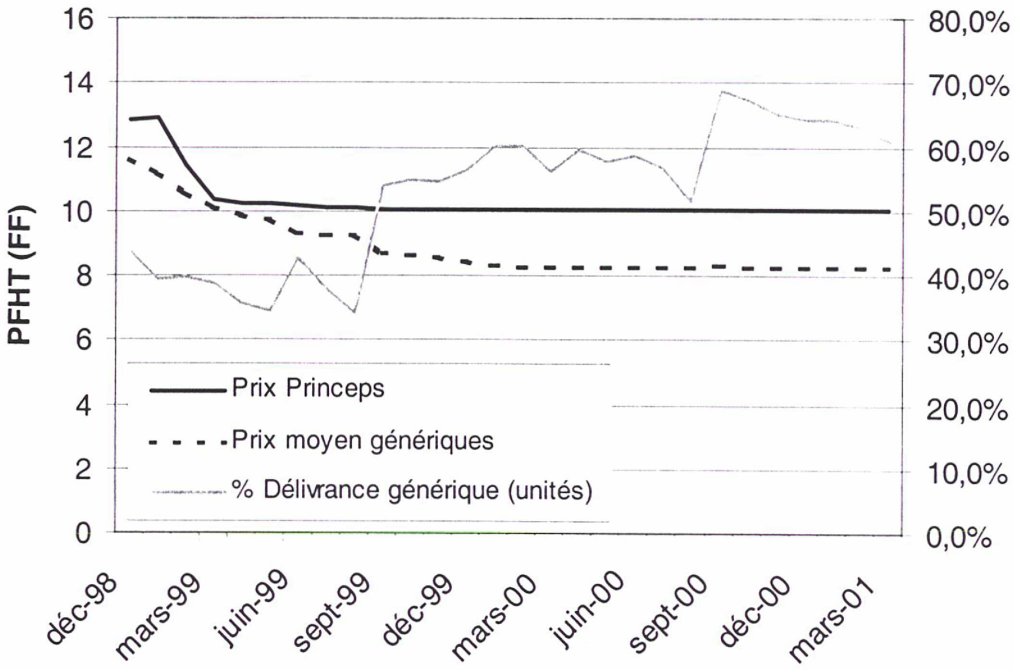


Figure 10 - Historique des prix du Clamoxyl® (500mg, boîte de 12) et de ses génériques et taux de générique en pourcentage du chiffre d'affaire du groupe générique.

A vrai dire, dans l'état actuel de la législation française, un laboratoire n'a même aucun intérêt à baisser le prix de son princeps : en effet, s'il descend de 30% son prix, il devient économiquement équivalent au générique ; pourtant il ne bénéficie pas pour autant des avantages accordés au générique (exonération diverses, plafond de remises supérieur, cf 7.B-1, p71), et se retrouvera donc dans une situation de concurrence déloyale à ses dépens.

3.B-7 Automédication

Un princeps disposant d'une notoriété suffisante peut avoir intérêt à négocier une autorisation de vente hors prescription (bien sûr sous certaines conditions sur la pathologie traitée pour ne pas porter atteinte à la santé publique). Jouant ainsi uniquement sur l'effet marque, il n'a plus à craindre la concurrence de génériques. Pour toutes les pathologies le permettant (aussi bien en terme de sécurité sanitaire et d'accès au soin), l'automédication est, pour un laboratoire, une alternative possible face à l'introduction de génériques.

3.B-8 L'écran de fumée

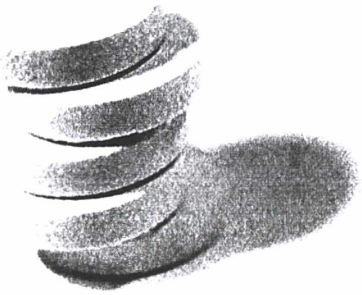
A l'arrivée des génériques en France, les laboratoires pharmaceutiques innovants s'y sont d'abord naturellement déclarés farouchement opposés. « Les médicaments génériques vont tuer l'innovation » était alors le leitmotiv anti-générique. Et les arguments de certains membres de l'industrie pharmaceutique étaient nombreux [9]: les génériques, moins rémunérateurs, mettraient en péril les profits qui financent leur recherche ; la qualité médicale des génériques serait approximative ; leur développement serait une incitation au copiage, etc.

Puis quelques années plus tard, les laboratoires innovants abandonnent cette thèse au profit d'une stratégie de négociation avec les pouvoirs publics leur permettant d'obtenir des prix plus élevés pour les produits nouveaux en échange de la mise en place des génériques : brusquement les génériques favorisent l'innovation !

De même, avant l'instauration du droit de substitution, pour beaucoup de patrons de laboratoire, donner ce droit aux pharmaciens c'est « *aller trop vite* » [10] alors que ni les médecins ni les patients n'y sont vraiment préparés, et que ce droit ne va pas sans poser « *d'énormes problèmes de responsabilité pour les pharmaciens* ». Pourtant moins d'un an après ces avertissements apocalyptiques, le droit de substitution est en place et l'industrie pharmaceutique n'est pas pour autant décimée.

A travers ces deux exemples, nous voyons que les génériques sont pour les laboratoires innovants plus un sujet de déclarations tonitruantes qu'un vrai danger. Naturellement, les laboratoires innovants ne veulent pas le transfert de leurs ventes de princeps vers les génériques ; cependant la bataille générique n'est pas cruciale pour eux, puisqu'ils vivent de l'innovation et pas de leur vieux produits. Et elle correspond de toute façon à un phénomène inévitable à terme [9].

Cette polémique pourrait bien n'être qu'un écran de fumée, destiné plus à contenir la polémique sur un sujet de peu d'intérêt réel qu'à vraiment stopper la progression des génériques. Nous pensons qu'elle a pour but principal de détourner l'attention des pouvoirs publics préoccupés par le sujet de la maîtrise des dépenses de santé. Les concessions sur le générique apparemment arrachées aux forceps seraient surtout une stratégie de négociation.



4. D'autres marchés plus performants

Résumé :

L'examen d'autres marchés, à l'étranger ou à l'hôpital en France, montre que les génériques peuvent avoir un impact économique bien plus important que celui qu'ils ont actuellement sur le marché officinal français. Leur succès sur ces marchés est fondamentalement dû au fait que le payeur soit aussi le décideur.

4 - A. Les génériques dans le monde

4.A-1 La percée générique

Souvent cités comme référence en matière de génériques, les Etats Unis sont de loin le premier marché mondial générique avec un chiffre d'affaire de 13 Mds € (85 Mds FF) soit une pénétration des génériques de 11% (et 42% en unités). Les raisons de ce succès sont la libéralisation du marché des médicaments, avec des prix très élevés et la très forte pression exercée par les assurances pour réduire les dépenses. Les patients sont encouragés à demander des médicaments moins chers (système de co-paiements[15], selon la base de leur couverture médicale) et les médecins sont souvent salariés des compagnies d'assurance.

En Europe, nos voisins britanniques, allemands, danois sont également largement en avance sur la France puisque les génériques obtiennent une part des ventes allant de 21% à 38% du total des médicaments [11].

Deux corrélations intéressantes sont à remarquer : les génériques ont une forte pénétration dans les pays ayant traditionnellement des prix élevés mais où le décideur est impliqué financièrement et dans les pays protégeant de longue date l'innovation par une politique forte de protection industrielle.

[15] Le co-paiement consiste à exiger du patient qu'il paie de sa poche la différence de coût entre le traitement qu'il désire suivre et celui pris en charge par son assurance. La plupart des assurances prennent en charge les médicaments sur la base du générique lorsqu'il existe.

Il semble en effet que les génériques peuvent plus facilement s'implanter là où la marque de référence est forte.

4.A-2 Grande Bretagne [12, 7]

Le marché pharmaceutique britannique fait preuve d'une forte libéralisation : faible intervention étatique sur les prix, prix libres et élevés, forte compétition des génériqueurs.

En 1997, le marché pharmaceutique représentait 6,072 Mds € (£3,7 Mds) et les génériques 1,318 Mds € (£804 M) soit 21,7% du marché en valeur. Le marché britannique des médicaments génériques est l'exemple type du marché mature. Son essor a été fortement aidé par les mesures mises en place par les pouvoirs publics :

- Il existe un système de *tarif de référence* pour les médicaments génériques, basé sur un système d'offre et de demande qui dépend de la disponibilité des produits et des prix pratiqués par les fabricants et les grossistes. Ce tarif fixe le niveau de remboursement du NHS[16] au pharmacien qui est, lui, chargé de s'approvisionner en faisant jouer la concurrence.

- Les pharmaciens partagent avec le NHS la marge supplémentaire qu'ils obtiennent de leurs fournisseurs, en dessous du niveau de remboursement fixé légalement.

- Jusqu'en 1999, les médecins étaient soumis à une enveloppe fixe de dépenses. Ils ont donc développé fortement la prescription générique qui se fait en DCI seule. Ils ont d'ailleurs atteint un taux de prescription générique de 66% en 1999 (rapporté au nombre total de prescriptions). Ils sont également fortement encouragés à l'aide de logiciels et de formations à l'école de médecine.

Toutes ces mesures ont fourni aux génériques un cadre propice à leur développement. La compétition étant le facteur principal via les achats du pharmacien, elle conduit à des chutes de prix radicales comme le montre l'exemple du captopril (DCI) : en 1997, le brevet tombe dans le domaine public et le prix du princeps chute de 90% en 7 jours après l'arrivée de la concurrence générique.

En revanche, le gouvernement a dû mettre en place temporairement un système de prix régulé pour les génériques car le principe d'un tarif de référence basé sur les prix des fabricants a conduit à une explosion des dépenses en 1999, après une rupture de stock de certains génériques et une envolée des prix.

[16] National Health System : système de santé britannique. Au Royaume-Uni, même si les patients participent financièrement à leur traitement en payant un forfait par médicament délivré, c'est le pharmacien qui est remboursé par le NHS.

Les formidables résultats des génériques sont tout de même dus en grande partie à la prescription en DCI par les médecins qui atteint des niveaux records.

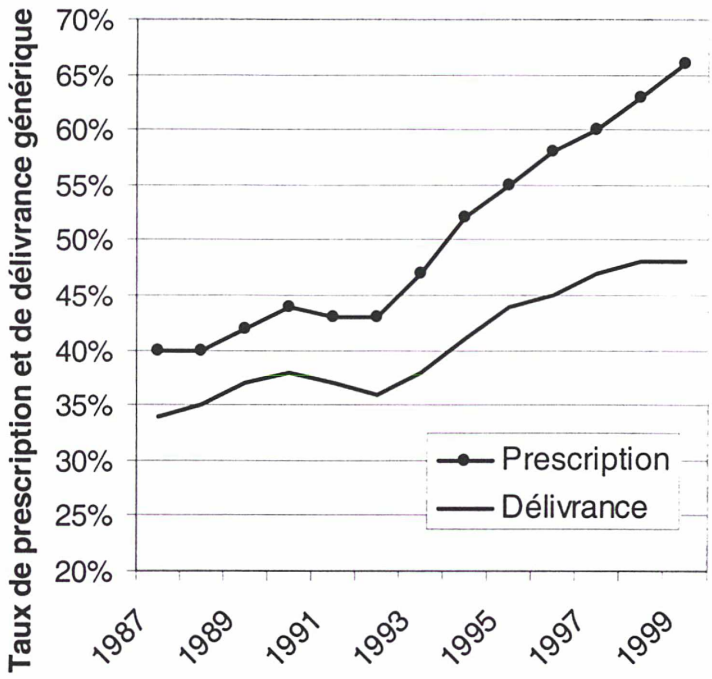


Figure 11 – Taux de prescription générique (en ligne d'ordonnance) et taux de délivrance générique (par acte de délivrance) au Royaume-Uni.

4.A-3 Allemagne [12, 7]

Le marché pharmaceutique allemand se caractérise par des prix élevés, une forte concurrence, une législation efficace en matière de protection intellectuelle, un taux élevé de prescription en génériques, et des prix des génériques variant selon l'offre et la demande.

Un médicament générique en Allemagne est prescrit en DCI avec le nom du laboratoire fabriquant (comme en France). Le marché des génériques représente 27,3% des montants remboursés de médicaments (et 39,3% en volume). Ces bons résultats ne sont pourtant pas encouragés par une situation actuelle assez complexe :

- Le pharmacien est tenu de délivrer le générique du laboratoire prescrit. Or pour certaines molécules actives, il existe jusqu'à 30 génériqueurs ; c'est pourquoi les pharmaciens consultent généralement les médecins de leur voisinage d'activité pour atteindre un consensus sur les laboratoires prescrits, ce qui leur évite de stocker des dizaines de laboratoires différents pour chaque molécule. Les pharmaciens sont par conséquent peu enthousiastes sur le sujet des génériques.

- Il faut jusqu'à 5 ans à un médicament générique pour obtenir une AMM. Récemment a été imposé un délai maximum de 7 mois mais la réalité semble encore bien loin de cette valeur.

Les bons résultats des génériques sont en fait dus à quelques mesures très incitatives qui exploitent la relation décideur-payeur :

- Un système de prix de référence a été adopté en 1989. Ce système fixait dans un premier temps un prix maximum de remboursement pour des groupes de médicaments contenant les mêmes molécules actives. Le patient pouvait alors avoir le médicament de référence (de marque) mais il devait payer le coût supplémentaire. Par la suite, les groupes avec prix de référence ont été élargis aux essentiellement similaires (même s'ils n'ont pas la même molécule active) et aux équivalents thérapeutiques.

- Le médecin allemand gère un budget annuel fixe et doit puiser dans ses propres revenus pour financer tout surplus. Dans ce contexte, les médicaments génériques sont un outil efficace pour contenir les dépenses. D'ailleurs, les médecins allemands prescrivent des génériques en moyenne 68,7% des fois où la molécule est dans le domaine public. La Figure 12 nous montre clairement leur constant effort à prescrire des médicaments génériques.

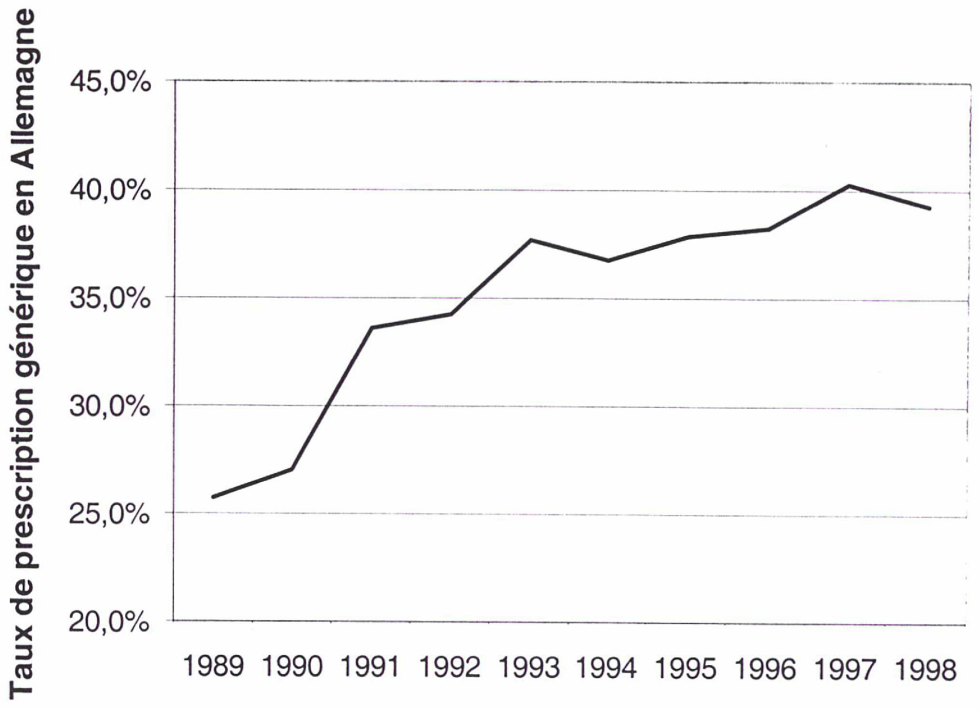


Figure 12 - Taux de prescription générique en Allemagne (en lignes d'ordonnance)

Les résultats de ces mesures de sensibilisation aux coûts et aux dépenses ont conduit à de très bons résultats généraux (baisse des dépenses de santé de 18% en 1993 lors des premières menaces de la caisse d'assurance maladie) ainsi qu'à un fort développement des génériques. L'association des

génériqueurs allemands estime que l'économie réalisée par l'assurance maladie s'élève en 1998 à 1,23 Mds € (2,4 Mds DM)

L'essor des génériques a également été encouragé au début des années 90 par un système de co-paiement encourageant les patients à réclamer les produits les moins chers. Le co-paiement représente une valeur qui oscille actuellement entre 8 DM et 10 DM (4,1 € et 5,1 €) par boîte.

Finalement, avec un tel système médical, le prix devient bien évidemment l'argument de vente majeur. La baisse moyenne des prix un an après la chute du brevet d'un médicament est de –30% mais des baisses beaucoup plus fortes sont parfois observées.

4.A-4 Les génériques dans les pays en voie de développement

Sur la Figure 13, on peut constater que les génériques ont été sous les feux de la presse en 1996 (ordonnances Juppé) et en 1998 (discussions sur le droit de substitution, puis en 2001, année du fameux procès de Pretoria, opposant 39 laboratoires pharmaceutiques à l'Etat sud-africain. Le conflit porte sur la copie de médicaments dont les brevets ne sont pas tombés encore dans le domaine public (traitements contre le sida en l'occurrence), et donc ne sauraient être considérés comme des génériques *stricto sensu*. La publicité qui a été faite à ce procès a entretenu la confusion auprès du grand public pour qui le générique est devenu alors une copie peu onéreuse d'une molécule originale, sans que la notion de brevet entre en jeu.

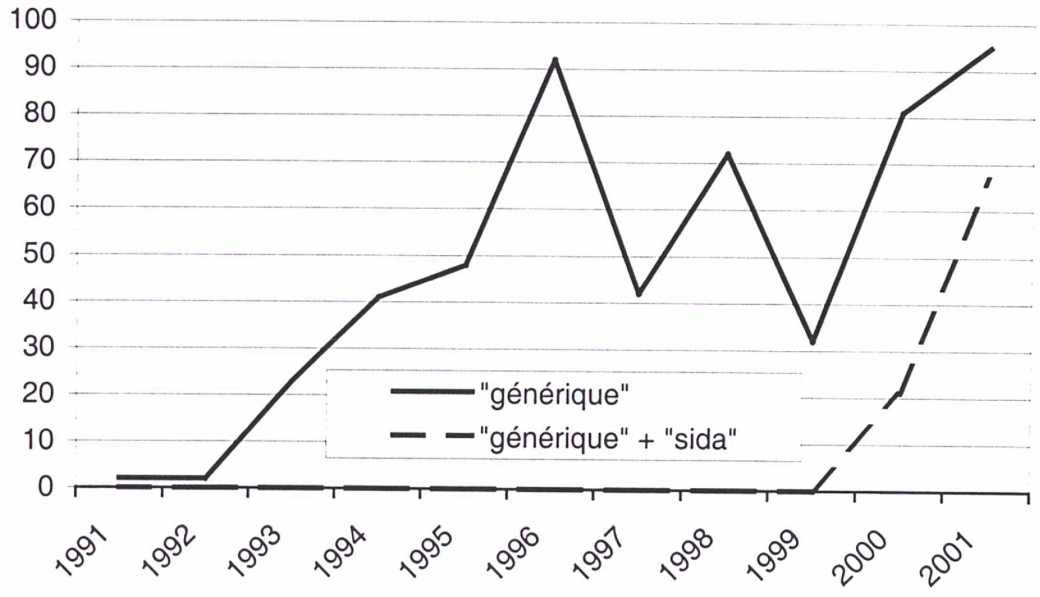


Figure 13 - Nombre d'articles de journaux parus dans 4 grands quotidiens français faisant référence aux génériques en général d'une

part et aux génériques dans le cadre des traitements anti-sida d'autre part (source Europresse)

Le « générique » au sens du procès de Pretoria ne saurait être confondu avec le générique tel qu'il est définit en France, où il est clair que le brevet du princeps doit être tombé dans le domaine public avant que celui-ci puisse être copié.

Cependant, il est intéressant d'observer que ces « génériques » ont un effet très fort sur les prix des produits originaux : alors qu'une trithérapie coûte de 10 000 à 15 000 $ (12 000 à 18 000 €) par patient et par an dans les pays occidentaux, après négociation avec les gouvernements locaux, les laboratoires ont abaissé le coût à des valeurs dix fois moindres pour les pays en voie de développement. Mais ces coûts restent trop élevés pour beaucoup de pays.

Le génériqueur indien Cipla a alors annoncé des thérapies à 350 $ (400 €) par an et par patient, mais qu'il ne peut exporter hors de son marché national sans enfreindre la réglementation internationale sur les brevets. Face à cette compétition pour l'instant théorique, les grands laboratoires pharmaceutiques auraient décidé d'offrir des traitements annuels à 300 ou 400 $ par patient mais la disponibilité de ces thérapies est encore à prouver.

4 - B. Les génériques à l'hôpital

Le marché des médicaments à l'hôpital est très différent de celui des médicaments de ville car d'une part les prix sont libres, les fournisseurs étant choisis selon les règles d'attribution des marchés publics, et d'autre part les pharmaciens hospitaliers sont soumis à une enveloppe opposable de dépenses. De plus le consommateur final n'intervient pas dans le choix du médicament et ne connaît souvent même pas la marque du produit qu'il prend. Pour ces raisons, la comparaison avec le médicament en officine est très limitée.

La pénétration des médicaments génériques à l'hôpital a été présentée en détail dans une étude récente[13]. Il en ressort notamment que les pharmaciens hospitaliers font appel à une notion plus large que les génériques *stricto sensu* en dispensant des spécialités « essentiellement similaires » ou des spécialités non brevetées, qui ne sont pas des médicaments génériques, mais rendent le même service médical que la spécialité de référence.

La part des génériques inscrits au répertoire de l'AFSSAPS est ainsi extrêmement faible à l'hôpital : 0,2% en valeur et 0,4% en unités. Mais en fait, la seule présence de produits concurrents aux spécialités de référence force les laboratoires à aligner leurs prix, et donc à baisser les prix des produits avec le temps (jusqu'à 2,5% de baisse par an).

Le simple fait qu'à l'hôpital le décideur, c'est-à-dire le pharmacien hospitalier, soit aussi le payeur, et que celui-ci ait de fortes contraintes

financières, permet de comprendre la différence avec le marché du médicament en ville ; a l'hôpital, les génériques (et la concurrence entre spécialités proches) jouent leur rôle à plein et permettent d'obtenir les prix les plus bas pour les médicaments anciens.

4 - C. Le retard français

Pour l'année 2000, le marché des médicaments génériques en France s'élève à 2,37% des montants remboursés totaux. En Allemagne, cette part de marché était déjà à 27,3% en 1998. Au Royaume-Uni, les génériques représentaient 21,7% du marché total en valeur en 1997. Dans ces deux pays, le générique profite d'habitudes de prescription en générique très développées.

De plus, comme le marché du générique en ville est fortement régulé, les génériques n'ont pas eu l'effet d'entraînement sur les prix des princeps qu'ils peuvent avoir à l'hôpital.

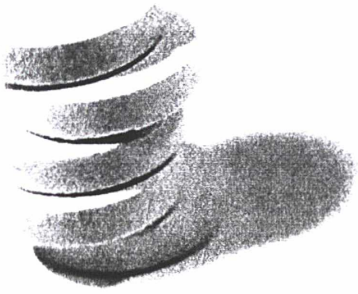
La France est donc réellement très fortement en retard sur ses voisins dans le développement des génériques, sans que la jeunesse de ce développement dans notre pays puisse expliquer entièrement ce retard.

4 - D. Pourquoi ces réussites ?

Comme nous venons de le voir, il est possible pour les génériques de prendre une part de marché très importante dans l'ensemble des médicaments génériquables, de 5 à 10 fois plus que le chiffre actuel en France. D'après l'analyse que nous avons faite, il n'y a qu'une seule raison à cette différence : il faut et il suffit que le décideur soit le payeur.

En effet, le seul et unique avantage des génériques par rapport au princeps est leur coût moindre. Dès qu'il existe un lien entre le comportement des acteurs du système de santé et le prix du médicament, c'est-à-dire dans un marché concurrentiel, le générique est certain d'emporter une part de marché conséquente ou d'exercer une pression financière forte sur le princeps.

Le problème est qu'en France, le payeur final reste le système d'assurance maladie tandis que le décideur peut être le médecin, le pharmacien ou le malade, sans qu'aucun des trois ne soit amené à régler la facture finale.



5. La chaîne de consommation

Résumé :

Les pouvoirs publics n'ont manifestement pas réussi à convaincre médecins, pharmaciens et patients de l'intérêt à faire appel aux génériques. Il subsiste encore chez eux un certain nombre de comportements qui freinent le générique. Même les pharmaciens n'ont pas réussi à atteindre leur objectif de substitution, malgré les incitations financières dont ils bénéficient.

5 - A. Médecins

Officiellement, les médecins s'annoncent en faveur du développement du générique en France, non seulement parce qu'ils sont conscients du problème de l'explosion des dépenses de santé, mais aussi parce que les génériques peuvent permettre, par l'intermédiaire de la prescription en DCI, d'améliorer la transparence de la prescription.

Mais à ce niveau, la problématique doit être séparée entre prescription de générique et substitution.

5.A-1 Prescription générique

Les principales oppositions à la prescription générique restent l'habitude et le manque d'information : par exemple l'interdiction, réelle ou supposée, de la prescription en DCI oblige le médecin à prescrire en DCI suivi du nom de laboratoire, c'est-à-dire à vérifier auparavant que ce laboratoire dispose effectivement de ce générique dans sa gamme. Comme on imagine mal que le médecin mémorise tout le répertoire générique, la prescription générique se limite à un nombre réduit de références, surtout des génériques en nom de fantaisie.

Par ailleurs la formation des médecins à la Faculté est très limitée dans le domaine de la pharmacologie ; ainsi toute leur formation sur les médicaments d'usage courant va reposer quasi exclusivement sur les visiteurs médicaux des laboratoires pharmaceutiques, et sera donc essentiellement faite

en noms de marque. Le médecin ignore donc bien souvent la DCI des produits qu'il prescrit.

5.A-2 Médecins et droit de substitution

En ce qui concerne la substitution, les médecins, préoccupés avant tout par la qualité des soins, soulèvent cependant comme objections le problème des excipients à effet notoire et le risque d'inobservance du traitement en cas de changement d'apparence du médicament délivré.

Les médicaments génériques ont en fait remis en lumière les effets éventuels des excipients, véritable tarte à la crème de la pharmacologie réapparaissant régulièrement au hasard de l'actualité médicale. Sans entrer dans une discussion technique, on rappellera que les génériqueurs évitent de rajouter des excipients que le princeps n'a pas, et que la composition en excipient du générique est donc quasi systématiquement un sous-ensemble des excipients du princeps (et souvent strictement identique).

Il n'en reste pas moins que le risque de l'inobservance du traitement reste réel par exemple pour les personnes âgées, qui sont de gros consommateurs de médicaments, notamment pour des traitements chroniques, et sont donc habituées à une « routine médicamenteuse » qu'il pourrait être dangereux de perturber.

Au-delà de ces réserves de principe, les médecins n'apprécient guère que leur prescription soit modifiée, et c'est la source principale de réticence vis-à-vis de la substitution.

Pour prévenir toute atteinte à la santé publique, les médecins ont gardé la possibilité d'interdire la substitution en précisant « non substituable » sur leur ordonnance (de manière manuscrite et non par un coup de tampon encreur comme certains praticiens l'ont fait). Cependant le médecin opposé aux génériques par principe se contentera de prévenir oralement son patient qu'il doit refuser la substitution, ce qui aura une efficacité quasi certaine et évitera au prescripteur de s'attirer les foudres de la CNAMTS.

5.A-3 Médecins pro-génériques ou pro-marques

Dès 1998, donc bien avant l'octroi du droit de substitution, la prescription des génériques par les médecins a déjà fait l'objet d'une étude [14] montrant qu'à l'époque 40% des prescriptions de génériques étaient faites par 16% des médecins, et que ceux-ci avaient aussi tendance à rédiger des ordonnances plus courtes et moins chères, à accorder moins de jours d'arrêt de travail et à moins renvoyer vers un spécialiste. Ceci est aussi à rapprocher du fait que la clientèle de ces médecins pro-génériques est aussi plus jeune que celle de leurs collègues pro-princeps.

Sachant que l'âge de la clientèle est corrélé à l'âge du prescripteur (un praticien a tendance à vieillir avec sa clientèle), cette étude confirme l'opinion couramment répandue que certains médecins dynamiques, et en général jeunes, montrent un intérêt marqué pour la maîtrise des dépenses de santé et que ceux-ci considèrent les médicaments génériques comme une aide en ce sens, tandis que d'autres prescripteurs préfèrent s'en tenir à la prescription en princeps, plus facile auprès du patient.

5.A-4 Les exclus de la réforme

La complexité de la situation des médecins en France peut s'expliquer par le fait que, d'une part, leur principale source d'information sur les nouvelles thérapeutiques soit constituée par les visiteurs médicaux, et que, d'autre part, ils sentent la pression croissante des pouvoirs publics qui tendent à leur imposer un contrôle économique.

De plus, les médecins ont perdu la main sur la problématique des génériques depuis 1999 et se sentent dépossédés par l'octroi du droit de substitution aux pharmaciens. S'étant retrouvés exclus des réformes encourageant les génériques, les médecins s'y sont opposés si ce n'est activement, du moins par leur passivité.

Sans polémiquer sur les raisons de cette exclusion, il faut admettre que l'avenir des génériques ne peut être assuré que si l'on replace les médecins au cœur du système, ce qui aurait pour contrepartie que ceux-ci acceptent un contrôle sur leur prescription.

5 - B. Pharmaciens

5.B-1 Le moteur actuel des génériques

Après le premier échec des négociations entre pouvoirs publics et médecins sur la promotion du générique, les pharmaciens, y voyant une source potentielle de revenus, ont sauté sur l'occasion lors de la renégociation de leur statut en 1999. Ils ont alors obtenu, en même temps qu'une plus faible dégressivité de leur marge, le droit de substitution et l'égalisation des marges entre génériques et princeps, deux conditions indispensables à leur engagement pour le générique.

Ainsi propulsés en première ligne, les pharmaciens supportent maintenant l'essentiel de l'effort en faveur du générique, et sont donc devenus récemment les cibles de visiteurs pharmaceutiques qui proposent les gammes génériques, notamment DCI (la promotion des génériques sous nom de fantaisie se fait encore principalement auprès du médecin).

Comme certains médecins, certains pharmaciens s'affirment très pro-génériques, en développant une stratégie centrée sur quelques molécules à fort volume et prix élevé, sur lesquelles ils poussent fortement à la substitution.

5.B-2 Echec de l'objectif de substitution

Le protocole d'accord conclu avec les pharmaciens d'officine en avril 1999 intégrait un objectif de substitution des médicaments génériques aux produits princeps. Cet objectif a été fixé à 35 % de substitution en chiffre d'affaire sur le champ du Répertoire de l'Agence publié le 30 août 1999 « sur une période de 12 mois à compter de la date de parution de l'arrêté de marge », c'est-à-dire pour la fin 2000, ce qui devait conduire à une baisse du prix moyen des médicaments appartenant aux groupes génériques retenus de 10,5 % d'ici là.

Ces 35% de substitution mènent en fait à un taux de délivrance générique de 48% en chiffre d'affaire par rapport à l'ensemble des spécialités inscrites au répertoire. En effet, les 20% de part de marché atteints par les génériques étaient dus à la prescription des médecins en génériques et les pharmaciens se sont alors engagé à substituer 35% des princeps prescrits pour 80% du chiffre d'affaire du répertoire. Ceci est expliqué sur le schéma suivant (cf. Figure 14).

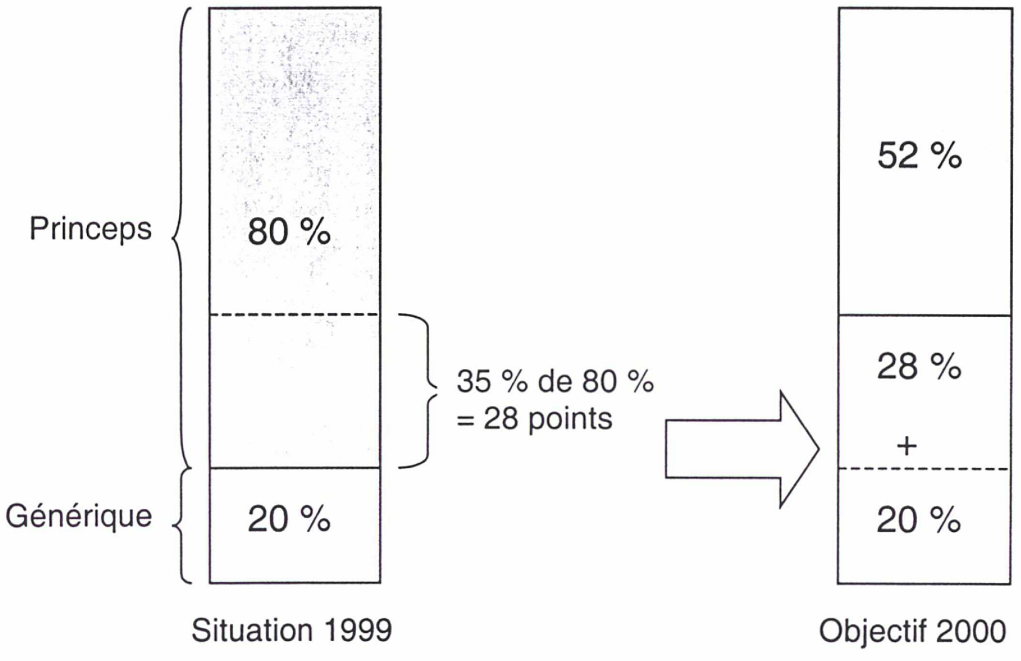


Figure 14 - Schéma explicatif de l'objectif de substitution fixé aux pharmaciens d'officine.

Il y a donc plusieurs manières de décrire l'objectif de substitution des pharmaciens :

- 35% de substitution proprement dite, mais ce chiffre est impossible à obtenir en pratique.

- 48% de part de marché pour les génériques dans l'ensemble des produits du répertoire d'août 1999, mais cette valeur dépend également de la prescription en générique.

- 10,5% de baisse du prix moyen des produits inscrits à ce même répertoire, c'est-à-dire du ratio chiffre d'affaire sur nombre d'unités vendues. Bien sûr considérer uniquement la baisse de chiffre d'affaire de ce répertoire n'a qu'un intérêt limité vu les phénomènes de contraction mécanique déjà observés (cf. Annexe 8 - B, p87).

Il n'en reste pas moins que quelle que soit la définition retenue, les pharmaciens ne sont pas parvenus à atteindre cet objectif. Le protocole d'accord prévoyait des sanctions précises se traduisant par une baisse du forfait de 3,5 F (cf. 1.C-3, p9), baisse comprise entre 5 et 30 centimes, suivant l'écart à l'objectif [2]. Mais à cette date, les pouvoirs publics n'ont toujours pas mis en application les sanctions prévues, étant semble-t-il en attente d'une négociation plus globale avec les pharmaciens d'officine.

La raison principale du non-respect de l'objectif initial est à chercher du côté du manque d'engagement individuel des pharmaciens face à un objectif de profession : en effet 21% d'entre eux déclaraient récemment ne pas substituer du tout [15].

5.B-3 Remises légales et illégales

Afin de conquérir leur marché, les laboratoires génériqueurs ont fortement développé la vente directe de leurs produits aux pharmaciens, qui représentent maintenant 60 à 70% de leurs ventes. La vente directe leur permet en effet de maîtriser les remises offertes et d'affiner leur politique commerciale.

Comme on l'a vu (cf. 1.C-4, p 9), les remises concédées aux pharmaciens sont plafonnées à 10,74% du PFHT pour un générique. Cependant le dynamisme du marché a fait que les laboratoires ont offert des remises allant jusqu'à 25 ou 30% du PFHT.

C'est alors que s'est posé le problème de la légalité ou de l'illégalité de ces remises. L'interprétation de la loi telle que l'a faite la Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) est que :

- La remise est à considérer comme étant la différence entre prix réel et prix grossiste (et non entre prix réel et PFHT), même dans le cadre de la vente directe.

- Toute remise inférieure à 10,74% du PFHT peut être conservée intégralement par le pharmacien.

- Si la remise dépasse 10,74%, la partie au-delà du plafond doit être rétrocédée au consommateur final, c'est-à-dire qu'elle doit se traduire par une baisse du prix public.

En pratique, la rétrocession de la « sur-remise » se heurte à des difficultés techniques (problèmes de vignettes et de remboursements) et n'est pas appliquée. La DGCCRF a donc épinglé en septembre 2000 certains pharmaciens et laboratoires de génériques qui ont pratiqué ces remises au-delà du plafond, mais n'a pour l'instant pas pris de mesures de sanctions.

Mais cette épée de Damoclès qui pend au-dessus des pharmaciens a eu un effet marqué de désengagement d'une partie de la profession qui, se sentant trahie par les pouvoirs publics, refuse de s'engager pour les génériques en craignant un revirement juridique. En effet, l'augmentation du plafond pour les remises sur les génériques est une mesure économique destinée à augmenter l'intérêt financier à la substitution pour le pharmacien ; et le dépassement de ce plafond apparaît aux pharmaciens comme le prolongement normal de cette mesure, tandis que le respect strict du plafond apparaît comme « anti-générique ».

5 - C. Patients consommateurs

5.C-1 « Moi, Monsieur le pharmacien, je n'achète que des marques ! »

Sans tomber systématiquement dans ce comportement caricatural lié à l'attachement pour la marque originale, la méfiance des patients est probablement un des obstacles majeurs au développement des génériques, et constitue certainement un bouc émissaire facile pour les autres acteurs du marché : 52% des pharmaciens considèrent les réticences des patients comme la raison principale de la non-substitution[16].

5.C-2 Le médicament et l'habitude

Les patients mettent en avant spontanément comme principale raison de refus de la substitution le fait qu'ils désirent avant tout recevoir le médicament qui leur a été prescrit par leur médecin : 69% réclament le respect de l'ordonnance [17]. Pourtant il nous apparaît qu'il y a des raisons profondes plus subjectives au refus de la substitution par le malade.

Au delà de tous les problèmes d'excipients à effet notoire ou de différences d'action entre les formes orales à libération immédiate, un obstacle important à la substitution reste les différences de galénique : goût, couleur, présentation physique du produit. Un médicament semble être beaucoup plus que seulement un principe actif.

Les personnes âgées, gros consommateurs, connaissent leurs (nombreux) médicaments bien plus par la couleur et la présentation que par le nom, encore moins par l'effet thérapeutique et pas du tout par la DCI. Changer l'apparence de leur produit au hasard de la substitution peut être réellement perturbant.

En fait, l'habitude même est un problème : les enfants souffrent notamment des problèmes de changement de goût ; quant aux malades chroniques (par exemple pour les traitement de cardiologie), ils nouent avec leur médicament une relation forte, à rapprocher de l'effet placebo, qui amène à s'interroger réellement sur la pertinence médicale de la substitution dans leur cas.

Les populations les plus réfractaires au générique sont malheureusement les plus gros consommateurs : personnes âgées, jeunes enfants, et malades en traitement chronique.

5.C-3 Consommateur non-payeur

Les génériques ne se justifient que dans une optique purement économique, or en France, le malade ne paie en pratique pas ses médicaments : CMU, mutuelles complémentaires (qui couvrent environ 80% de la population) et délégation de paiement, rendent le patient complètement insensible à la facture santé. Il est donc erroné de faire des comparaisons entre marché du médicament et les problématiques de marques dans les marchés classiques.

Le système français, dans lequel la facture santé n'est pas réglée directement par le consommateur, est par nature peu favorable au générique.

5.C-4 Un manque d'information certain

En octobre 2000, Pharmaceutiques publiait un sondage [17] expliquant que parmi les principales raisons des réactions négatives à la substitution de la part des patients on trouve à 43% la peur d'effets secondaires, à 14% le goût, 12,1% la crainte de l'inefficacité du générique et enfin à 5,6% le manque d'information. De toutes évidences, même s'ils ne le reconnaissent pas plus, les patients ne sont pas suffisamment informés et ne sont très certainement pas convaincus de la totale identité en terme thérapeutique entre princeps et générique.

Même si la CNAMTS a mis à son actif certaines initiatives de communication grand public (campagnes radios), c'est somme toute au pharmacien et au médecin que revient cette lourde tâche d'information car c'est eux qui bénéficient de la confiance du patient.

5 - D. Pouvoirs publics

Les « pouvoirs publics » méritent réellement le pluriel car en les observant de près, ils constituent un ensemble d'organismes ayant des objectifs et des mécanismes de pensée très distincts.

5.D-1 AFSSAPS

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé est responsable de l'octroi des AMM aux produits pharmaceutiques en général, donc aux médicaments génériques en particulier. Elle a de plus une responsabilité de pharmacovigilance et de sécurité des produits de santé.

Cependant son action n'est absolument pas liée à des critères économiques, et l'AFSSAPS ne s'implique donc pas dans la problématique financière des génériques et reste sur les plans sanitaires et légaux.

On lui a même reproché dans le passé une certaine rigidité en refusant de créer deux groupes génériques (aspirine et paracétamol), à cause de l'absence d'un princeps facilement identifiable et de la présence d'un grand nombre de copies. Même si cela ne se justifie plus aujourd'hui, l'AFSSAPS n'est pas revenue sur cette position, n'ayant aucune motivation pour le faire, tandis que le problème de la générication de ces deux molécules est devenu hautement sensible.

5.D-2 Direction Générale de la Santé

La Direction Générale de la Santé (DGS), au sein du Ministère de la Santé, poursuit un objectif de santé publique ; et même si la croissance des dépenses de santé ne la laisse pas indifférente, elle recherche surtout l'innovation médicale et l'amélioration des soins. Elle se montre donc prête à payer plus cher l'innovation que par le passé et considère les génériques comme un moyen de libérer de l'argent dans l'enveloppe actuelle de remboursement au profit de produits innovants.

5.D-3 Direction de la Sécurité Sociale

Les économies de santé sont évidemment l'objectif principal de la Direction de la Sécurité Sociale (DSS), appartenant également au Ministère de la Santé. C'est elle qui a jeté les bases nécessaires au développement du marché générique et à sa régulation, bases contenant de nombreuses dérogations puisque les marges, les remises, les taxes, etc. appliquées aux médicaments génériques sont toutes exceptionnelles par rapport au médicament « classique ». Et à ceci s'ajoute bien évidemment le droit de substitution.

Un an après l'octroi de celui-ci, la DSS a été chargée de faire un rapport au Premier Ministre sur ses conséquences, rendant notamment ses conclusions sur la tenue des objectifs fixés aux pharmaciens. Ce rapport initialement attendu pour l'été 2000, n'est toujours pas paru à cette date.

Il faut avouer que la situation de la DSS est délicate, de même que celle des politiques. En effet, nous savons déjà que l'objectif n'a pas été atteint et donc la question des sanctions se pose. Ces sanctions avaient été fixées lors de la signature de l'accord mais les pouvoirs publics se montrent très réticents quant à leur application. En effet, sanctionner les pharmaciens n'aurait pour conséquence que de pénaliser l'effort déjà fait et de se les aliéner, alors qu'ils sont actuellement les seuls à véritablement développer les médicaments génériques. La prise de sanctions signifierait probablement la fin des médicaments génériques ou du moins, porterait un coup dur à leur essor. D'un autre coté, les pouvoirs publics ne peuvent pas se permettre de laisser les avantages accordés aux pharmaciens sans contreparties car ce serait la porte ouverte aux abus dans toutes les futures négociations socioprofessionnelles. Donc, même si les médicaments génériques étaient au cœur des débats politiques il y a quelques années, présentés comme la solution à l'accroissement des dépenses de santé, les acteurs politiques adoptent actuellement un profil bas. L'attentisme semble d'ailleurs le comportement adopté par une majorité des acteurs publics à l'exception de la CNAMTS.

La finalité des médicaments génériques n'est en fait plus très clair pour la DSS. Elle reconnaît notamment qu'actuellement on ne peut plus attendre des génériques que l'ouverture d'une brèche dans le système de contrôle absolu du marché des médicaments, conduire ainsi à un fonctionnement plus libre et moins régulé, et à terme, maintenir une pression sur les prix des princeps.

5.D-4 Caisse Nationale d'Assurance Maladie

Les Caisses, et surtout la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), sont les véritables promoteurs des médicaments génériques.

C'est la CNAMTS qui en 1996 a fait paraître une étude sur les gros postes de dépenses de médicaments, citant explicitement les médicaments les plus prescrits en volume et en valeur, ainsi que les noms de médicaments équivalents à chacun de ces produits, mais bien moins chers. Cette note destinée aux médecins avait pour but de modifier leur prescription. L'affaire a fait grand bruit à l'époque, les articles florissant dans les quotidiens. Sentant la pression des caisses et des pouvoirs publics, les médecins ont prescrit les médicaments moins chers (dont certains étaient des génériques) et certains laboratoires ont décidé de réagir. C'est ainsi que Smithkline-Beecham (maintenant GlaxoSmithKline) a baissé le prix de son Clamoxyl® de 6% à 38% selon les présentations (cf. 3.B-6, p38).

La CNAMTS avait enfreint un tabou en mettant à plat les prescriptions des médecins et en montrant du doigt les médicaments engendrant les plus fortes dépenses. Depuis lors, la CNAMTS prône le médicament générique comme un des moyens pour réduire les dépenses de santé et suit de très près l'évolution du marché pharmaceutique et les économies réalisées.

Cette action de la CNAMTS a marqué le début d'un combat acharné avec les laboratoires en faisant paraître des documents mettant en regard des médicaments « équivalents » avec leur prix. Il a fallu des précautions particulières et une obstination certaine à la CNAMTS pour continuer dans ce sens puisqu'en septembre 1996 le Tribunal de Grande Instance de Paris donnait raison au laboratoire Fournier contre la Mutualité Française, qui avait fait paraître un guide d'« équivalents » avec les mêmes principes actifs mais des présentations différentes.

Malgré toute la polémique entourant les génériques, la CNAMTS continue la promotion des génériques et étudie avec grande attention leur progression. Elle a publié au début de l'année 2001 un bloc-notes sur les résultats des génériques un an après l'institution du droit de substitution [18] et s'apprête à rendre public une étude exhaustive des génériques en France (Généricam, attendu pour juillet 2001) . Les conclusions du bloc-notes sont plutôt pessimistes et ont jeté un froid chez les pharmaciens. Elle a cependant déjà pris des mesures pour relancer les médicaments génériques, notamment début 2001 par une campagne publicitaire radio, pour communiquer au grand public.

Mais aux yeux de certains, le tort de la CNAMTS a toujours été de se présenter comme le trésorier du système de santé français, cherchant à faire des économies à tout prix. C'est de plus l'interlocuteur officiel des syndicats médicaux pour négocier le contrôle de l'évolution des dépenses de médecine de ville. Sa démarche est souvent guidée plus par des soucis d'économie que des motifs de santé publique, or comme nous le verrons plus loin, les médicaments génériques ont un intérêt plus large que les seules économies de santé, qui seront par ailleurs limitées. Cette attitude a conduit à de nombreuses tensions avec les médecins et à des grèves ou opérations « santé morte » en 96, 98, et 99, surtout quand la CNAMTS a prôné un droit de regard sur les médecins. Il devient donc très délicat de leur demander ensuite de prescrire des génériques et d'utiliser plus souvent la DCI.

La CNAMTS ne désespère cependant pas et continue son action en faveur des génériques à travers de nouvelles campagnes d'information, ou de nouvelles mesures incitatives. Certaines initiatives locales montrent que c'est là une solution possible : dans le département de la Marne par exemple, la Caisse Primaire d'Assurance Maladie a très bien réussi à développer les médicaments génériques comme nous le verrons plus loin (cf. Annexe 8 - C, p88).

5.D-5 Comité Economique des Produits de Santé

Tous les acteurs cités précédemment (DGS, DSS, CNAMTS) ainsi que la DGCCRF et la DIGITIP[17] sont représentés au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS, anciennement Comité Economique du Médicament). Le comité fixe les prix des médicaments remboursables par négociation, principalement entre industriels défendant le progrès apporté par leur produit, et payeurs publics défendant le portefeuille de la sécurité sociale. L'évolution actuelle des négociations pour les médicaments innovants est dans le sens de l'accord d'un prix européen des médicaments, plus élevé que la moyenne française.

Le CEPS a également inauguré avec le Celebrex® un système de dégressivité des prix avec des paliers fixés à l'avance sur plusieurs années. Cette méthode accorde ainsi aux laboratoires un retour sur investissement plus rapide et enlève l'espèce de « rente à vie » fournie par un niveau de prix restant inchangé sur plusieurs dizaines d'années. Ce principe de « rente à vie » est très décrié et les génériques seraient une méthode pour y mettre fin. Il faudrait pour cela que la compétition par les prix fonctionne, mais la France n'est pas encore dans ce cas.

Fabriquer des génériques a également été un argument de négociations pour les laboratoires pharmaceutiques innovants auprès du CEPS. En effet, pour compenser cet effort fait, le comité leur accorde des niveaux de prix plus élevés pour leurs nouveaux produits. Cela entre en jeu également pour négocier les conventions entre les laboratoires et le CEPS, et qui permettent d'échapper à la clause de sauvegarde. Or, fin 1996, le Président du Comité Economique du Médicament (maintenant CEPS) se plaignait que les laboratoires avaient commercialisé très peu des 300 génériques [9] pour lesquels ils avaient demandé une AMM ; c'est pourquoi on peut parler de « génériqueurs de façade » pour les laboratoires pharmaceutiques. Les quatre grands laboratoires français de l'époque avaient eu recours à cet artifice.

Le CEPS apparaît donc comme tiraillé entre les intérêts de ses divers membres et semble plus naviguer à vue avec les génériques que faire preuve d'une réelle stratégie de promotion des génériques.

[17] DIGITIP : Direction Générale de l'Industrie, des Technologies de l'Information et des Postes, au sein du Ministère de l'Industrie.

5 - E. Une mise en place maladroite

C'est la grande variété de tous ces acteurs publics qui a probablement conduit à la cacophonie qui a longtemps entouré les médicaments génériques et à une certaine maladresse dans leur mise en place. Déjà en 1996, la presse notait l'absence d'un véritable chef d'orchestre public. Il faut dire que déjà à l'époque, les pouvoirs publics dans leur ensemble présentaient les médicaments génériques comme la solution toute trouvée à l'aggravation des dépenses de santé. Cet engouement était dû aux quelques comparaisons internationales qui avaient été faites et qui montraient que les génériques étaient très développés dans beaucoup d'autres pays, et qu'ils étaient bien moins chers. De nombreux chiffres étaient d'ailleurs annoncés, allant de 150 à 750 M € (1 à 5 Mds FF) d'économies potentielles.

Depuis lors, le gouvernement agite ce sujet à chaque nouveau plan médicaments et celui du 6 juin 2001 n'a pas dérogé à la règle. Toutes les annonces du Ministre de la Santé, quel qu'il soit, prévoient un coup de pouce au développement des génériques même si la méthode est floue voire inconnue.

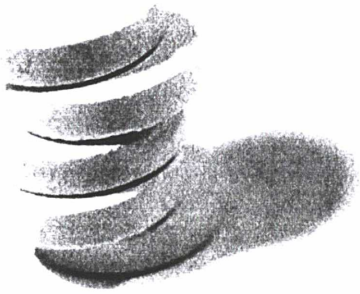
Malheureusement, c'est par des actions qui manquent de cohérence et d'unité que les pouvoirs publics ont tenté de mettre en place les génériques en France. En 1996, les mutuelles se firent taper sur les doigts pour avoir fait paraître un guide des médicaments et de leurs équivalents moins chers, prix à l'appui, ce qui a été considéré à l'époque comme une anti-promotion contre certains produits. Cela avait déchaîné l'industrie pharmaceutique jusqu'à ce que la justice donne son feu vert à la parution d'un tel guide.

Dans les semaines qui suivirent, le Ministre des Affaires Sociales de l'époque, Jacques Barrot, annonça déjà un droit de substitution pour les pharmaciens devant un parterre de cadres de l'industrie pharmaceutique alors que le droit de substitution n'arrivera effectivement que 3 ans plus tard. Ce sont des déclarations non suivies d'effet de ce type qui contribuent aux obstacles rencontrés par les génériques, en laissant se développer les oppositions des différentes professions de santé.

Le gouvernement est néanmoins capable de mesures significatives et audacieuses, comme il l'a prouvé avec le droit de substitution et l'égalisation des marges, mais son obstination à annoncer des relances « vigoureuses » des génériques sans les accompagner de mesures concrètes et coordonnées montre que les génériques ne sont parfois que l'étendard de la lutte contre les dépenses de santé.

De plus l'implantation des génériques a été basée sur des principes économiques, notamment un prix fabriquant inférieur de 30% à celui du princeps de référence alors que la concurrence par les prix ne joue pas en France. On a donc développé une offre en oubliant que la demande était absente (cf. 2.A-1 p13).

Enfin, les campagnes d'information des caisses, des génériqueurs, des mutuelles ne sont pas suffisantes pour contrebalancer la promotion faite par les laboratoires pour leurs produits et surtout ne sont pas coordonnées, conduisant à une pléthore de documentation sur la porte ou le comptoir du pharmacien qui entretient la confusion générale.



6. Les enjeux du générique

Résumé :

Les économies éventuelles que l'on pourrait obtenir grâce aux génériques ne justifient pas à elles seules l'effort engagé jusqu'ici par les pouvoirs publics pour leur développement. Au-delà de cela, les génériques ont un impact en terme de flexibilité du marché, de transparence et de prise de conscience collective qui est certainement plus important.

6 - A. Contexte de l'assurance maladie

Les dépenses de sécurité sociale se sont élevées à 275 Mds € (1800 Mds FF) au titre du régime de base en 1999[19]. L'assurance maladie comptait pour 107 Mds € (705.8 Mds FF). Le poste médicament progressait en 1999 de 6,3% (pour un objectif de 2,5% dans le cadre ONDAM), doublant presque la progression du PIB (+3,3%). En comparaison, les autres postes contenaient leur croissance autour de 3%.

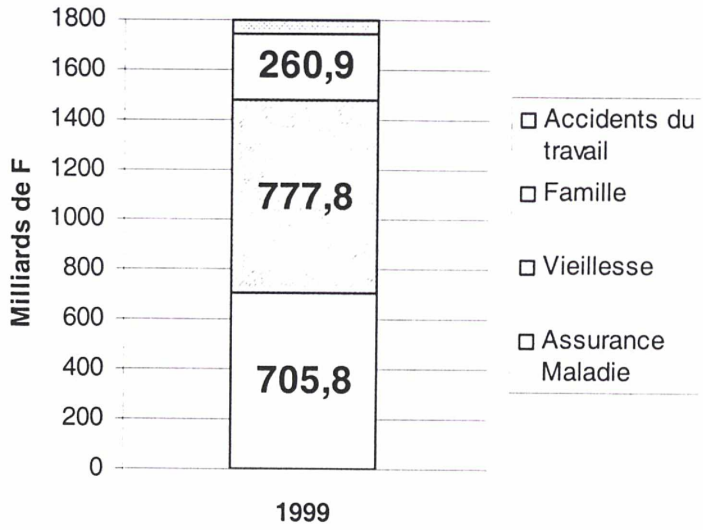


Figure 15 - Dépenses de sécurité sociale du régime de base en 1999.

Pour l'année 2000, la progression du poste médicament de l'assurance maladie a été de l'ordre de 11% [21].

Les médicaments génériques font partie, avec la clause de sauvegarde par exemple, de l'ensemble des mesures imaginées pour combattre la croissance rapide des dépenses de santé.

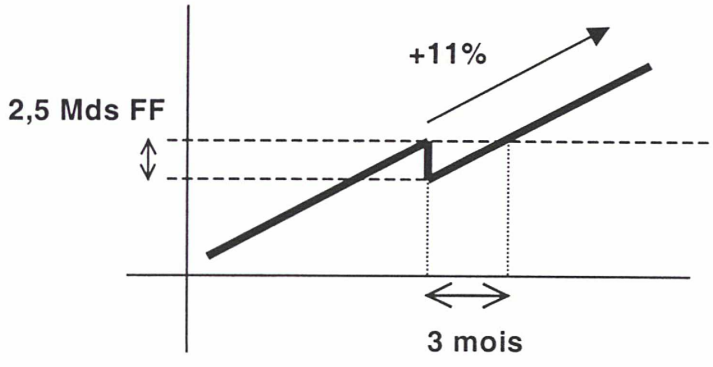
6 - B. Génériques et économies de santé

6.B-1 Des objectifs discutables

Dès l'annonce de l'arrivée des médicaments génériques, de nombreux objectifs d'économies potentielles ont été publiés provenant de sources diverses mais crédibles comme la CNAMTS, le Ministère de la Santé, des spécialistes de la santé, etc. Pendant longtemps on a parlé de 4 Mds FF d'économies à terme grâce aux génériques : ce chiffre était obtenu en considérant le marché des molécules génériquables de l'époque et en tablant sur une substitution à 100%. Depuis, le chiffre a été revu à la baisse à 2,5 Mds FF (CNAMTS). Lors de son allocution en juin 2001, la Ministre de l'Emploi et de la Solidarité a même été plus prudente en se gardant bien de n'avancer aucun chiffre spécifique aux génériques.

Cette économie est de toute façon un chiffre attendu à terme, lorsque le marché des génériques sera mature et la substitution sera très développée. En comparaison avec les dépenses d'assurance maladie, ces quelques milliards d'économie semblent faibles, surtout en regard des efforts mis en place pour développer les génériques.

De plus, cette économie n'infléchit pas la progression soutenue des dépenses de médicaments et ne sera qu'une « marche » sur la courbe des dépenses, marche qui sera gommée par 3 mois de croissance à un rythme de 11% par an.



On voit donc que les médicaments génériques ne sont pas une réponse efficace au problème véritable qui réside dans ce taux de progression annuelle de 11%.

Enfin, ces 380 M € (2,5 Mds FF) d'économies sont des économies potentielles à terme. Nous sommes encore loin d'un marché mature générant des milliards de francs d'économies.

6.B-2 Des résultats à la traîne

Si les pouvoirs publics attendent à terme 2,5 Mds FF d'économies grâce aux génériques, ils espéraient déjà 76 M € à 150 M € (500 M F à 1 Mds FF) pour 1999. Les résultats sont loin de cet objectif puisque l'économie cumulée est évaluée à 90 M € (600 M FF) en 2000. De plus, c'est sans compter sur les dépenses réalisées pour permettre la mise en place des génériques, qui n'a été ni gratuite, ni aisée. Par exemple l'aménagement des marges des pharmaciens a déjà coûté quelques 90 M € (600 M FF) à la sécurité sociale.

Et tout ceci est à comparer avec les autres moyens de faire des économies sans l'aide des génériques.

6.B-3 Faire des économies sans génériques

Dans son annonce du 7 juin 2001, le ministère de la santé a montré comment il peut gagner immédiatement quelques milliards : en baissant les prix des médicaments. Il a ainsi décidé de baisses de prix pouvant atteindre 8 à 10% pour 835 médicaments dont le Service Médical Rendu (SMR) est jugé insuffisant.

Le changement de prix est bien évidemment une des méthodes les plus efficaces et rapides pour réduire les dépenses de santé même si elle peut paraître arbitraire et anachronique.

A ceci s'ajoutent différentes taxes comme la clause de sauvegarde qui est utilisée si le taux de progression du chiffre d'affaire des médicaments est supérieur à la croissance de l'ONDAM votée par le Parlement. Avec en plus la taxe sur la

Clause de sauvegarde

Instituée par les articles L245-1 à L245-6 du CSS, et appliquée pour la première fois pour l'année 1999, une taxe, dite « clause de sauvegarde », sur le chiffre d'affaire hors taxe des laboratoires pharmaceutiques est reversée à l'ACOSS. Le calcul de cette taxe est basé sur le chiffre d'affaire, la croissance annuelle de celui-ci et les dépenses de publicité du laboratoire.

Un laboratoire peut échapper à cette taxe en négociant une convention avec le CEPS.

promotion, la taxe sur les ventes directes, etc. les pouvoirs publics ont récupéré en 2000 environ 5% du chiffre d'affaire de l'industrie pharmaceutique, soit 610 M € (4 Mds FF).

Toutes ces méthodes fonctionnent essentiellement à court terme mais les pouvoirs publics, via le CEPS, travaillent également au long terme : le système des accords prix/volume (cf. 7.E-3 p80) permet d'essayer de contenir les ventes d'un médicament dans une certaine enveloppe.

Le CEPS peut également adopter un système de prix dégressif avec périodes et paliers de prix fixés lors des négociations. C'est ainsi que le Celebrex®, médicament récent, se verra appliquer trois prix différents en l'espace de 3 ou 4 ans. C'est une façon de rémunérer mieux que par le passé l'innovation mais surtout d'éviter d'accorder une rente à vie aux médicaments via un prix stable sur de nombreuses années.

Grâce à ces différentes méthodes, les pouvoirs publics arrivent à ponctionner chaque année plusieurs milliards de francs sur le chiffre d'affaire de l'industrie pharmaceutique, de façon immédiate et reproductible. Si les médicaments génériques n'ont pour seul but que de réaliser des économies de santé, alors il est plus intéressant d'abandonner dans l'immédiat le combat pour le développement des génériques, combat qui sera plus générateur de fatigue et de dépenses que source d'économies. Lorsque toutes les dépenses seront stabilisées, et la progression annuelle contrôlée, alors les génériques retrouveront leur importance en terme d'économie sur la facture médicament.

6 - C. La finalité réelle des génériques

La finalité essentielle des médicaments génériques ne réside en effet pas uniquement dans l'aspect d'économie pour la santé dans lequel on a longtemps cherché à les enfermer. Même si ce serait faire preuve de mauvaise foi que de nier les économies réalisables grâce aux génériques, dans la situation actuelle ceci est négligeable.

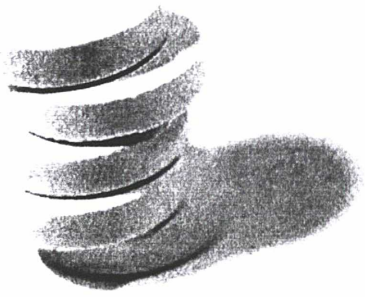
Par contre leurs avantages sont nombreux et loin d'être sans conséquence :

- Ouverture à la concurrence d'un marché historiquement réglementé : par le biais des génériques, le gouvernement pourrait obtenir, dans le cas d'un succès véritable, des baisses de prix des vieux médicaments par une méthode automatique, naturelle et moins rigide que les négociations annuelles et les comptes d'apothicaires du Ministère de la Santé.

- Homogénéisation européenne : l'ouverture des marchés nationaux et l'arrivée des importations parallèles de médicaments rendent l'implantation des génériques indispensable puisque nos voisins anglo-saxons et allemands ont déjà des marchés très développés. Il s'agit donc d'un mouvement de fond auquel la France ne saurait échapper.

- Plus de transparence : le succès d'un médicament est dû à son efficacité mais aussi à la promotion dont il est l'objet ; de plus la promotion permet de pousser au report des ventes des vieux médicaments, même si leur efficacité est toujours d'actualité, vers des produits plus récents. Les médicaments génériques, via la prescription en DCI, peuvent permettre de s'affranchir du pouvoir marketing des laboratoires et de se concentrer sur la nature de la molécule active prescrite.

- Prise de conscience collective : cet aspect est trop souvent occulté dans les discours d'intentions sur les médicaments génériques. Les médicaments génériques peuvent devenir le symbole et la preuve d'une volonté globale d'agir dans le sens du bien être de la collectivité. Cela suppose bien sûr un certain nombre de changements dans les mentalités. Même si cela reste un vœu pieux à l'heure actuelle, il nous apparaît qu'utiliser l'impact médiatique des génériques permettrait de faciliter la concertation collective pour lutter contre l'explosion des dépenses liées aux médicaments.



7. Vraies et fausses solutions au « problème générique »

Résumé :

Parmi la panoplie de réglementations possible pour utiliser les génériques à des fins d'économies pour le système de santé, nous retiendrons notamment la prescription en DCI, le système du tarif de référence et surtout la communication grand public à une échelle suffisante. Parallèlement, il faut être en mesure de lutter efficacement contre l'effet de structure.

La situation française actuelle est figée, et le *statu quo* n'est pas une solution envisageable à long terme : en effet, les menaces de la DGCCRF ont eu comme effet de plonger les pharmaciens dans l'expectative. Les génériques ont perdu ce qui devait être un accélérateur de leur développement et sont à la recherche d'un « second souffle » qui les sortirait de l'ornière où ils sont engagés.

Il faut donc trouver des solutions pour faire évoluer la situation actuelle, tout en restant raisonnable : nous passerons en revue un certain nombre de suggestions pour stimuler le générique, sans pour autant remettre fondamentalement en question le système de sécurité sociale « à la française ».

7 - A. Avec la réglementation actuelle

La réglementation actuelle n'est pas l'obstacle unique à la progression des génériques : on peut prendre pour preuve le département de la Marne, où, sans changer la réglementation mais en l'interprétant à bon escient, les différents acteurs ont pu promouvoir efficacement les génériques.

En effet, le département de la Marne est le département le plus avancé en matière de médicament générique (cf. Annexe 8 - C p88). Début 2001 un médicament délivré sur deux était un générique pour tous les cas où cette délivrance était possible. Les bons résultats du département sont à mettre à l'actif des efforts conjugués des différents acteurs locaux : les médecins, les pharmaciens et la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) ont signé une

charte en vue de développer les médicaments génériques. Le premier point positif de cette charte est qu'elle traduit une concertation globale et une volonté de tous les acteurs d'agir dans le même but.

De plus, elle est audacieuse car elle affronte plusieurs problèmes rencontrés par les médicaments génériques :

- Quel que soit le flou juridique qui entoure la prescription en DCI, les médecins se sont engagés à la développer.
- La CPAM s'est engagée à rembourser les médicaments délivrés sur prescription en DCI.
- Les pharmaciens se sont engagés à substituer intelligemment : éviter la substitution pour les personnes âgées souffrants de maladies chroniques, conserver le même générique tout au long du traitement (surtout chronique) d'un malade, etc.

Tout ceci a été de plus accompagné de campagnes d'information répétitives, surtout auprès des professionnels qui détiennent la clé de l'information des patients.

L'originalité de la démarche tient également au réalisme de ses objectifs. Ils sont peu nombreux, simples à comprendre et faciles à surveiller.

Pour valider cette expérience, il a été réalisé une étude sur les prescriptions des médecins locaux et sur les délivrances qu'elles ont engendrées (cf. Annexe 8.C-3 p90). Cette étude permet aux acteurs de connaître les conséquences de leurs efforts, de suivre les résultats et surtout de déterminer les points bloquants. Elle est très utile pour comprendre le mécanisme de prescription et de délivrance des médicaments génériques.

Il est démontré que les médecins, beaucoup plus que les pharmaciens, sont les acteurs principaux de la délivrance des génériques puisqu'ils prescrivent plus de 8 produits génériques sur 10 délivrés.

7 - B. Favoriser les industriels

S'il apparaît logique et dans la continuité des politiques actuelles de continuer à favoriser le lancement de spécialités génériques par des procédures allégées ou accélérées, l'offre générique est maintenant suffisamment « rodée » pour que l'approche industrielle ne soit plus considérée comme prioritaire. Il n'en reste pas moins qu'un certain nombre de mesures à destination des industriels peuvent être étudiées de plus près.

7.B-1 Rappel des aides existantes

Un certain nombre de mesures sont déjà en place afin d'aider économiquement les fabricants de génériques :

- Les génériques ne sont pas soumis aux accords prix-volume (cf encadré p81), ce qui est l'évidence même, car les génériques étant de vieux produits, ils ne bénéficient pas de report de volumes dus à l'effet de structure.

- Les dépenses de promotion des laboratoires concernant les génériques ne sont pas plafonnées, comme c'est le cas pour les autres médicaments.

- Les ventes directes de génériques sont dispensées de la contribution de 2,5% sur le chiffre d'affaire réalisé en vente directe (article L.245-6-1 du CSS). Si on estime que 60% des ventes de générique se font en direct, soit 220 M €, le coût de cette mesure peut être grossièrement évalué à 5,5 M € (36 M FF)

- Comme on l'a vu, les remises sont plafonnées à 10,74% du PFHT et non 2,5% (article L.138-9 du CSS). C'est un moyen pour les pouvoirs publics d'encourager les pharmaciens à délivrer des génériques à bon compte, puisque cette mesure est entièrement financé par les laboratoires.

- Les laboratoires peuvent déduire de l'assiette de calcul de la clause de sauvegarde un montant égal à 30% de leur chiffre d'affaire réalisé en médicaments génériques (article L.245-1 du CSS). Ceci revient en pratique à exonérer les laboratoires génériqueurs du paiement de la clause de sauvegarde, ce qui est somme toute assez logique puisque la croissance de leur chiffre d'affaire se fait aux dépends d'autres produits plus chers.

7.B-2 Faciliter la demande d'AMM générique

La législation européenne actuelle sur les brevets interdit le développement et la production d'un principe actif encore protégé sur le sol européen (contrairement à ce qui se fait aux Etats-Unis, qui disposent de l'amendement Roche-Bolar[18]). Or les génériqueurs ont besoin de produire celui-ci, du moins en faible quantité, avant la chute du brevet pour obtenir leur AMM rapidement.

Ce n'est pas un problème majeur pour les génériqueurs car ils contournent la difficulté en sous-traitant la production en dehors de l'Union Européenne (en Chine, en Inde, ou en Europe de l'est). Cependant un

[18] L'amendement Roche-Bolar autorise notamment les génériqueurs américains à travailler sur le produit actif, y compris en en produisant pour des lots de démonstration, avant la chute du brevet, ce qui est normalement interdit par la réglementation américaine sur les brevets. En pratique, cela permet ainsi de débuter la commercialisation d'un générique le jour même de la chute du brevet.

aménagement de la loi des brevets concernant les spécialités pharmaceutiques pourrait permettre d'aplanir les difficultés techniques que rencontrent les génériqueurs et faciliter leur entrée précoce sur le marché.

7.B-3 Exclusivité au premier entrant

A l'instar de ce que permet aussi l'amendement Roche-Bolar aux Etats Unis, une période déterminée d'exclusivité pourrait être attribuée (trois mois aux Etats Unis) au premier génériqueur à obtenir son autorisation de mise sur le marché. Ainsi les génériqueurs seraient à la fois incités à génériquer le plus vite possible et en plus le marché, devenant plus lucratif, pourrait attirer plus d'acteurs.

Cependant, ce système ne présente que peu d'intérêt en France actuellement ; en effet, l'inertie sur la substitution est très longue : lorsqu'un laboratoire lance le premier générique d'un produit, ses ventes sont quasi-nulles pendant les premiers mois de commercialisation, le temps que les pharmaciens soient informés et prennent l'habitude de substituer. Une période d'exclusivité commerciale sur un produit ne lui apporterait quasiment rien, sachant de plus que son effort marketing porte sur une gamme.

Avec un tel système d'exclusivité, on ne risquerait en fait que de ralentir d'autant l'entrée des autres génériques, ce qui ne pourrait que réduire le dynamisme du marché. C'est pourquoi nous ne recommanderions pas la mise en place d'une telle mesure.

7.B-4 Convergence des galéniques

Une autre forme d'aide pour les génériqueurs serait, afin de rendre la substitution plus facile pour le patient, de permettre voire d'exiger que les génériques adoptent la même galénique que le princeps. Rappelons que la jurisprudence sanctionne pour l'instant cette approche (cf 3.B-3, p 36).

Cette mesure ferait évidemment un tollé dans l'industrie pharmaceutique qui, pour se protéger contre les génériques, dépose des brevets sur la couleur, forme[19], consistance, etc.... de leurs médicaments.

Elle poserait de plus un certain nombre de problèmes légaux : par exemple rendre obligatoire l'octroi d'une licence est interdit par les ADPIC[20]. Mais elle pourrait être justifiée au titre de la santé publique et en questionnant la pertinence réelle des brevets protégeant la couleur de tel ou tel cachet effervescent.

---

[19] La couleur et la forme d'un produit sont protégeables, à condition qu'elles soient précises et distinctives, et qu'elles ne soient ni banales (la couleur naturelle du produit n'est pas déposable), ni fonctionnelles.

[20] Les Aspects des Droits de Propriété Industrielle qui touchent au Commerce (ADPIC), édictés par l'Organisation Mondiale du Commerce, visent à établir des règles de bases communes sur le droit des brevets.

Sans enfreindre la législation sur les brevets, les génériqueurs pourraient tenter de s'approcher raisonnablement de la forme de la spécialité de référence afin de rendre plus facile la substitution au malade. Or, force est de constater qu'ils ne le font pas. On peut penser que cela est dû au surcoût qu'engendrerait le développement d'une forme galénique plus évoluée. Il pourrait être intéressant, pour le traitement de pathologies particulièrement sensibles (par exemple en cardiologie), de tenter l'expérience en accordant aux génériqueurs des prix un peu plus élevés pour leurs produits, en échange d'une galénique proche de celle du princeps.

7 - C. Faciliter la substitution

7.C-1 Formation du grand public

Une des raisons de la faible part de marché des génériques est que les pharmaciens ont été laissés seuls sur le front de la bataille générique face au malade : dans l'imaginaire collectif, les génériques sont comparables à ces produits sans marques vendus en grande surface, nettement moins chers que les produits de marques, rendant fondamentalement le même service mais souvent d'une qualité nettement inférieure.

Il faut d'une part détruire ces préjugés en rassurant sur la qualité et les contrôles effectués, et d'autre part augmenter la notoriété du principe du médicament générique par un « matraquage » suffisamment efficace pour faire passer le mot dans le langage courant. Il ne contient en lui-même aucune référence péjorative et pourrait être remis en valeur en présentant les génériques comme des médicaments d'une qualité irréprochable mais « dégriffés ».

Le générique peut être le porte-étendard de la politique de limitation des dépenses de médicaments, mais il doit alors avoir impérativement une image très positive auprès du public avant de pouvoir jouer ce rôle. Et ceci ne sera pas sans coût, surtout s'il s'agit d'équilibrer un tant soit peu les dépenses publicitaires des laboratoires pharmaceutiques.

Dépenses publicitaires

En 1998, les laboratores pharmaceutiques français ont dépensé au total 2,5 Mds € (16 Mds FF) en promotion, dont 480 M € (3,15 Mds FF) pour la publicité (source SNIP).

7.C-2 Aide à la prescription de génériques

Il est possible d'aider les génériques au jour le jour, par exemple d'implanter un logiciel d'aide à la prescription de génériques, proposant un choix entre plusieurs spécialités (classées bien sûr par ordre de prix décroissant) pour chaque indication. Sans être contraignant, un tel système pédagogique permettrait de mieux sensibiliser les médecins au coût d'un traitement.

7.C-3 Prescription en DCI

Il règne actuellement un grand flou juridique en France quant à savoir si la prescription en DCI est vraiment illégale ou si le remboursement de produits délivrés sur ordonnance rédigée en DCI est impossible ; les différents acteurs se renvoient la balle et, dans le doute, les médecins s'abstiennent majoritairement. La prescription en DCI semble cependant déjà être utilisée de manière marginale. En plus d'améliorer la lisibilité de l'ordonnance, elle rend la substitution considérablement plus facile pour le pharmacien, qui reprend alors toute sa légitimité dans son travail de délivrance. De plus, elle améliorera la compréhension de l'ordonnance et la bonne marche de son observance thérapeutique.

Cependant, il ne faut point considérer la prescription DCI comme la solution idéale et unique : elle ne supprime pas les problèmes de galénique, ni l'attachement à la marque pour les malades chroniques (même si la ménagère se contente d'inscrire « lessive » sur la liste de courses, elle repartira systématiquement avec son produit habituel).

Il semble déraisonnable de vouloir rendre la prescription en DCI obligatoire pour tous les groupes génériques, parce qu'une telle mesure autoritaire ne servirait qu'à soulever contre elle l'opposition des médecins. En revanche, si la prescription en DCI n'est pas rendue obligatoire, elle deviendra certes une aide appréciable pour les médecins et pharmaciens pro-génériques, mais ne changera rien aux habitudes de délivrance et de prescription des autres.

La DCI n'est de plus aucunement un moyen d'interdire la délivrance de princeps et conduirait même de fait à nécessiter l'abrogation de la règle dite des 50 centimes, puisque la notion même de « substitution » disparaît sur une ordonnance en DCI. Il y aurait même un risque marginal de faire décliner le taux de délivrance générique au sein du répertoire : en effet, on peut estimer que les praticiens qui prescriront en DCI, notamment au début, seront ceux-là même qui dès maintenant prescrivent des génériques ; mais si l'ordonnance est rédigée en DCI, le pharmacien pourra délivrer le princeps ce qui simplifie sa gestion de stocks. Cependant, de même que pharmacien trouve plus facile face au patient de délivrer un princeps pour une ordonnance précisant le nom du princeps, il lui sera également plus facile de délivrer un générique en DCI pour une ordonnance rédigée en DCI.

La prescription DCI rencontrerait également une opposition massive de la part des laboratoires innovants qui verrait disparaître le bénéfice du capital marketing associé à la marque par la promotion. La promotion auprès du médecin disparaissant au profit de celle auprès du pharmacien, on risquerait même ainsi d'accélérer l'effet de structure.

De plus, lorsqu'on voit que le marketing associé à l'innovation permet de faire passer un nom de médicament dans le langage courant (Viagra®, Prozac®, Valium®,...) on peut douter de la facilité à prescrire dans des noms DCI autrement moins « *sexy* ».

Enfin il ne faut pas croire qu'autoriser la prescription en DCI soit une mesure à coût nul : si on veut qu'elle soit efficace, elle doit être accompagnée de mesures de formation des prescripteurs. Or les laboratoires génériqueurs n'ont pas encore les reins assez solides pour supporter le coût d'un réseau de visiteurs médicaux destinés à assurer la promotion de la DCI. Les génériqueurs n'en ont ni les moyens, ni l'envie[21] ; reste à savoir si les pouvoirs publics peuvent y mettre le prix.

Malgré ces inconvénients que nous avons consciencieusement relevés, autoriser de manière explicite la prescription générique, sans être une panacée, est indispensable pour le développement à long terme des génériques.

7 - D. Augmenter la pression économique

7.D-1 Incitation financière du médecin

On pourrait imaginer deux systèmes d'incitation financière à la prescription de générique par le médecin, soit par *bonus* en rémunérant le praticien à chaque acte de prescription générique, soit par *malus* en pénalisant financièrement chaque fois qu'est prescrit un produit ayant des génériques plus économiques.

Cependant la première solution est susceptible de créer une prime à la sur-prescription, le médecin pouvant décider de prescrire un générique de confort alors qu'il n'aurait naturellement pas donné le princeps correspondant.

Et la solution par *malus* peut poser des problèmes de santé publique puisque dans certains cas, la prescription princeps est justifiée

[21] On se retrouve ici dans la problématique classique connue en économie sous le nom du « problème du passager clandestin » : chacun a (économiquement) intérêt à voyager sans payer plutôt qu'à payer pour les fraudeurs, mais si personne ne paie son billet, le bateau ne part pas. Ici, un génériqueur a individuellement intérêt à attendre que quelqu'un d'autre assure la promotion de la DCI pour que ses produits en bénéficient sans que cela ne lui coûte rien.

médicalement et ne devrait pas être pénalisée. De toute façon, l'opposition sociale que créerait cette proposition ainsi que les contraintes médicales discutables qu'elle induirait rendent sa mise en place illusoire en pratique. On ne la cite ici que pour mémoire, la considérant inapplicable dans le contexte français.

7.D-2 Tarif de référence

La manière la plus intuitive de pousser le malade à demander un générique est de lui faire payer la différence de coût s'il exige un princeps. Tous les pays où le générique obtient des parts de marché importantes ont un système comparable (cf. Etats-Unis, Allemagne, Royaume-Uni).

Pour l'application en France, il s'agit d'établir un système de prix de référence, constituant un montant de remboursement maximal, avec, pour couper court à toute critique sur le terrain de la santé publique, la possibilité laissée au médecin d'imposer la prise d'un princeps avec prise en charge sans plafond lorsque cela est justifié.

Il est malheureusement déraisonnable de prendre comme prix de référence le prix du générique le moins cher car, si cette méthode a l'avantage de pouvoir mener à une guerre des prix, elle forcerait en pratique les pharmaciens à avoir toujours en stock le générique le moins cher à chaque instant. On peut alors penser, comme au Royaume-Uni, à un prix correspondant à la moyenne des prix d'un certain nombre des produits les moins chers.

Si on veut considérer un prix de référence qui soit fixe, on se rapproche naturellement d'une procédure semblable à celle qui permet actuellement de fixer les prix des médicaments par négociation entre partenaires publics et industriels. On peut facilement imaginer, en cohérence avec la situation actuelle, que le prix de référence soit 30% en dessous du prix du princeps. Dans ce cas, on peut alors laisser toute liberté aux laboratoires pour fixer le prix de leur produits si ceux-ci sont concernés par le tarif de référence.

Quoi qu'il en soit, le tarif de référence doit permettre aux génériques (ou au moins aux moins chers d'entre eux) d'être couverts à 100% par le tarif Sécurité Sociale. D'ailleurs il reste un risque réel que les mutuelles décident de couvrir systématiquement la différence avec le prix de référence, en guise d'amélioration de la qualité de service : l'effet incitatif pro-générique du tarif de référence disparaîtra alors, mais au moins le système d'assurance maladie obligatoire n'en portera pas le coût.

Si l'on s'inspire de l'exemple allemand, on peut prévoir alors que la plupart des fabricants de princeps préfèreront aligner leur prix sur le prix de référence, ce qui permettra ainsi d'obtenir des économies immédiates, mais, *a contrario* ne facilitera pas particulièrement le développement du générique (qui perdra alors son avantage concurrentiel de prix). En France, il est peu

probable que se déclenche une guerre des prix entre princeps et génériques car les industriels n'ont jamais ou presque raisonné en terme de positionnement en prix face à la concurrence.

Quel que soit le système de calcul du tarif de référence (fixe ou flottant), on peut parier que tous les produits aligneront leur prix 30% au-dessous du prix d'origine du princeps. Il est donc peu probable que le tarif de référence conduise au développement d'un marché plus fluide et moins régulé, mais il mènera immédiatement à l'économie maximale qu'il est possible d'obtenir par les génériques, identique à une baisse des prix princeps de 30%.

7.D-3 Partage des marges finales

En s'inspirant du système de tarif de référence, on peut imaginer qu'au lieu de constituer un plafond de remboursement, celui-ci servirait de base à un calcul de marge et de paiement ou reversement de celle-ci : si le patient décide d'acheter un produit d'un prix supérieur au prix de référence, il doit alors mettre de sa poche une partie, par exemple 50%, de la différence (sans que la mutuelle ne puisse bien sûr couvrir cette dépense) ; à l'inverse, s'il choisit un médicament moins cher que le prix de référence, 50% des gains réalisés lui serait alors reversés.

On a ainsi la possibilité de créer un marché libre avec une vraie concurrence sur les prix en brisant le problème d'alignement des prix sur le prix de référence, et en permettant aux pouvoirs publics de revoir éventuellement à la baisse le prix de référence s'il s'avère que tous les laboratoires parviennent à offrir des prix nettement inférieurs.

Cette proposition soulève cependant de gros obstacles : les pharmaciens sont farouchement opposés à la création d'un marché réellement concurrentiel du médicament, qui en plus d'être un véritable séisme dans cette profession aux habitudes moins agressives, pose pour les malades un problème d'inégalité de traitement d'un point de vue géographique. Le fait de reverser au malade déjà couvert par sa mutuelle une somme d'argent lorsqu'il consomme un médicament paraît hautement « pousse-au-crime » en ces temps d'explosion de la consommation médicamenteuse. Vu la complexité technique de cette solution, il paraît plus raisonnable de se contenter d'un tarif de référence « simple ».

7.D-4 Partage des marges intermédiaires

Les génériques, fait unique dans l'histoire très régulée du médicament en France, ont créé un marché concurrentiel dans la chaîne entre laboratoire et pharmacien. Si pour l'instant, ce marché ne repose pas sur des bases légales, la tentation est forte d'utiliser l'efficience économique ainsi dégagée afin de réduire les dépenses de santé.

On pourrait ainsi considérer le pharmacien comme le véritable client dans un système concurrentiel, cherchant à obtenir le prix le plus bas possible directement auprès des laboratoires ou par l'intermédiaire des grossistes-répartiteurs. On conserverait uniquement le prix public du médicament constant, fixé par négociation entre laboratoires et pouvoirs publics, tous les prix intermédiaires (PFHT, prix grossiste) devenant libres.

Le pharmacien réalise alors une marge importante, bien supérieure à sa marge légale, qui doit aussi bien sûr bénéficier à la collectivité, qui reste le payeur final. C'est pourquoi on imagine alors un reversement d'une partie de la sur-marge ainsi réalisée à la collectivité (ACOSS ou Caisses d'Assurance Maladie). Les grossistes-répartiteurs se retrouvant ainsi au cœur d'un marché dérégulé, il est inutile de chercher à leur faire reverser une partie de la marge qu'ils réalisent.

On peut cependant concevoir deux méthodes de partage de la marge des pharmaciens :

- Reversement collectif de la sur-marge globale, au premier abord plus simple à mettre en place, mais qui pose de nombreux problèmes : déresponsabilisation des pharmaciens pris individuellement, pénalisation des officines qui ne peuvent (pour des raisons géographiques par exemple) négocier des marges équivalentes à leurs confrères, problème du calcul de la répartition entre officines du montant global à reverser, et surtout incohérence de la méthode collective dans la mise en place d'un marché obéissant à la loi de l'offre et de la demande.

- Reversement individuel par officine : cette méthode, indéniablement plus efficace, nécessite cependant que la facturation du pharmacien se fasse de manière précise et détaillée (et honnête).

Le partage des marges n'est cependant pas un bon moyen de favoriser le développement des génériques, et peut même conduire à sa perte : si les laboratoires innovants alignent le PFHT du princeps sur celui du générique, la marge du pharmacien par rapport au prix public (de 30% supérieur pour le princeps) sera beaucoup plus importante pour le princeps et la substitution pénalisera économiquement le pharmacien.

Le principe de partage des marges n'est donc admissible que s'il s'accompagne d'une révision régulière (à la baisse) des prix publics suivant les prix de vente réels au pharmacien. Il apparaît donc plus intéressant de se contenter de la libéralisation des prix intermédiaires sans développer en même temps une « usine à gaz » réglementaire pour le reversement de marges.

7.D-5 Libéralisation du circuit de distribution

On peut concevoir un système de distribution où, comme précédemment décrit, tous les prix intermédiaires (PFHT, prix grossiste) seraient libres. Mais au lieu de prévoir un reversement de la marge

supplémentaire faite par le pharmacien, on se contente de réviser à la baisse le PPTTC si on constate que les prix réels pratiqués sont notoirement inférieurs à la « théorie ». Ceci permet, pour les pouvoirs publics, de développer un système de régulation des prix « à cliquet », utilisant l'efficacité d'un marché libéralisé à dégager des marges supplémentaires pour les récupérer ensuite au profit de la collectivité.

Il est à noter que cette aptitude à pressurer les prix n'est valable que pour les médicaments génériqués, donc relativement anciens, et que ce n'est donc pas une atteinte à l'innovation, puisque celle-ci est en fait payée dans les premières années de commercialisation du médicament.

Il y a bien sûr un problème d'inertie du système dans le temps, puisqu'une telle révision ne pourrait se faire qu'à intervalles réguliers. Cependant la principale opposition est un problème de positionnement long terme : si pharmaciens et laboratoires considèrent que toute tentative de leur part pour augmenter leur marge se traduit immédiatement par une baisse du PPTTC en proportion, ils vont perdre toute motivation. Il faut donc que les pouvoirs publics ne soient pas trop gourmands, et considèrent qu'il vaut mieux continuer à rémunérer un peu plus que prévu les acteurs qui distribuent de vieux produits, si cela permet au marché de conserver sa dynamique et de continuer à dégager des économies dans le long terme.

Quoiqu'il en soit, la libéralisation des prix intermédiaires, si elle s'accompagne d'une révision régulière des prix publics, est dans la logique du développement des génériques.

7 - E. Effet de structure

7.E-1 Impact de l'effet de structure

Croissance des dépenses de médicaments aux Etats-Unis

Trois facteurs simultanés expliquent la croissance des dépenses dues au médicament aux Etats-Unis entre 1999 et 2000:

- Augmentation des volumes de ventes (pour 42% de la croissance).
- Augmentation des prix unitaires des produits (pour 22%). Bien sûr cet effet n'existe pas en France.
- Effet de structure à hauteur de 36% de la croissance.

L'effet de structure, c'est-à-dire le report des prescriptions vers les spécialités les plus récentes, donc les plus coûteuses, pour le traitement d'une même pathologie est un effet économique majeur dans le marché du médicament.

Une étude récente [20] portant sur les Etats-Unis a montré en effet que l'effet de structure explique à lui seul plus du tiers de la croissance des dépenses de médicaments entre 1999 et 2000. En France, la CNAMTS estime [21] que l'effet de structure a été responsable d'environ 6 points de

la croissance sur la même période, qui s'élevait au total à un peu plus de 11%.

La cause principale de l'effet de structure est tout simplement l'effort de promotion des laboratoires pharmaceutiques, qui vantent naturellement les mérites de leurs nouveaux produits afin de rentabiliser leur frais de recherche le plus rapidement possible.

7.E-2 Génériques et effet de structure

Bien sûr les médicaments génériques souffrent directement de l'effet de structure (cf. Annexe 8 - B p87) ; mais de plus par la pression économique qu'ils exercent d'une manière ou d'une autre sur les vieux produits, les génériques accélèrent cet effet. Leur survenue soudaine peut même « tuer » une molécule active encore prometteuse, comme par exemple l'amoxicilline, produit phare mais déjà en perte de vitesse (-10% en chiffre d'affaire du groupe générique de 1999 à 2000).

En effet, la recherche sur un médicament ne s'arrête pas lorsque celui-ci est commercialisé. Au contraire, la prescription d'un produit hors hôpital agit comme un essai clinique à grande échelle. On peut malheureusement découvrir des effets secondaires nuisibles, mais aussi des indications imprévues et parfois très intéressantes. Mais lorsque les génériques entraînent la chute rapide des prix des vieux produits, les laboratoires se lancent dans une course à l'innovation, ou plutôt à la nouveauté, cherchant sans cesse à lancer de nouveaux produits et abandonnant leur produits anciens, sans essayer d'en tirer le maximum, ni en termes économiques ni en termes thérapeutiques.

7.E-3 Lutter contre l'effet de structure

Le principal moyen déjà utilisé pour lutter contre l'effet de structure est l'utilisation par le CEPS de contrats prix-volume (cf. encadré ci-dessous).

Pour s'attaquer réellement à l'effet de structure, il faudrait également mettre en place un système de formation des médecins qui soit indépendant des laboratoires pharmaceutiques, système qui serait à même de vanter les mérites de produits anciens et efficaces. Un tel système aurait bien sûr un coût non négligeable, que les pouvoirs publics devraient supporter, mais on peut espérer que le fait qu'un tel réseau d'information pourrait, en s'affirmant comme « indépendant » (aussi bien des laboratoires que d'une conception trop financière de l'assurance maladie), compenser plus efficacement la promotion des laboratoires.

Contrats prix-volume

Lors de la fixation du prix d'un médicament, le CEPS peut demander la mise en place d'un contrat prix-volume : au lieu de concerner uniquement le prix du produit, la négociation avec le laboratoire porte aussi sur un volume théorique de vente, basé sur l'estimation du nombre de cas de la pathologie pour laquelle l'innovation du produit apporte réellement un plus.

Si le volume vendu est supérieur à la limite prévue, on considérera que le produit à été surconsommé en étant prescrit pour des indications où il n'apporte rien. On pénalisera alors le laboratoire pour cause de promotion trop efficace en baissant le prix du produit. Sans réellement lutter contre la surconsommation, on limite au moins ses effets économiques.

7 - F. Propositions

Nous avons étudié différentes méthodes réglementaires soit pour aider au développement des génériques sur le marché officinal français, soit pour obtenir grâce aux génériques les économies attendues sur le système de santé. Ces deux objectifs sont en fait indissociables : ce n'est pas tant le chiffre d'affaire total des génériques qui nous intéresse que leur effet économique, en terme de dépenses de santé et d'apport de flexibilité sur ce marché.

Ainsi, plusieurs stratégies liées au générique nous paraissent suffisamment prometteuses pour être mises en application :

- La prescription en DCI doit être autorisée sans ambiguïté, et promue auprès du médecin, ne serait-ce que pour donner à celui-ci la formation suffisante pour travailler en DCI. En revanche, contraindre les pharmaciens à délivrer le produit le moins cher par un système de tunnel de prix n'apparaît que comme une complication inutile, sachant qu'il existe déjà des incitations financières à la substitution.

- Pour faciliter la substitution, il est important de favoriser la convergence des produits génériques et princeps, notamment en terme de présentation physique.

- La mise en place d'un tarif de référence pour chaque groupe générique est une évolution majeure mais nécessaire : accompagnée de la libéralisation des prix des produits concernés (et donc de l'égalité entre princeps et générique), elle permettra enfin d'utiliser la concurrence créée par les génériques pour dégager des profits qu'il sera possible de reverser ensuite à la collectivité par des baisses de prix, non plus arbitraires, mais résultant de la flexibilité normale d'un marché dérégulé.

- Ces propositions doivent bien sûr s'accompagner de mesures strictes de lutte contre l'effet de structure, sous peine de voir les économies espérées s'évaporer dans les volutes de la croissance des produits nouveaux.

- Le plus efficace à long terme est certainement la communication, auprès des professions de santé mais surtout auprès du grand public (et de manière moins anecdotique que cela a été fait par le passé) : les génériques sont une méthode majeure pour réduire le coût de la santé en France sans impact sur la qualité des soins. Mais ceci n'est jamais présenté ainsi. Malheureusement, cet argument capital n'est pas assez mis en valeur.

Conclusion

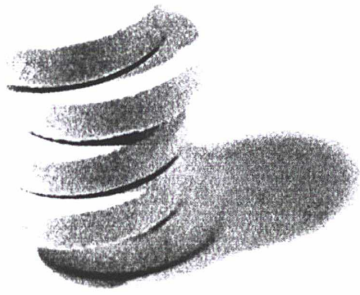
La France grâce à des mesures audacieuses, notamment l'octroi du droit de substitution, a clairement montré sa volonté de lancer les médicaments génériques pour réaliser des économies conséquentes de santé. C'est là que réside l'origine du bilan décevant des génériques : en se basant uniquement sur l'avantage de prix de ceux-ci, la France a réussi à créer une offre abondante sans stimuler la demande.

Cette demande n'est pas facile à mettre en place car les acteurs de la chaîne de distribution des médicaments (médecins, pharmaciens et malades) sont profondément ancrés dans leurs habitudes et font parfois preuve de mauvaise volonté pour relayer l'action des pouvoirs publics. Ceci est à relié au fait que le décideur pour le choix du médicament n'est pas le payeur et est donc insensible à l'aspect économique.

Quant à la finalité des médicaments génériques, elle n'est pas là où on l'attend : les économies réalisables par les médicaments génériques ne sont pas une réponse appropriée au problème de forte croissance des dépenses de santé. En revanche sur d'autres points l'intérêt des génériques est grand : ils permettront de débrider un marché trop contraint par la régulation, de rendre plus transparent un système régi par la promotion marketing et de modifier les mentalités des acteurs en vue d'une prise de conscience collective du problème des dépenses de santé.

Comme le montrent d'autres exemples à travers le monde, il est possible de développer les génériques dans des proportions telles qu'ils aient un impact économique très fort. On peut déterminer à travers ces exemples quelles orientations seraient à prendre en France.

Ainsi, pour libéraliser le marché des médicaments inscrits au répertoire de l'AFSSAPS (et non celui des médicaments remboursés en général) et le développer, il nous paraît indispensable de prendre rapidement certaines mesures : instituer la prescription en DCI ; mettre en place un tarif de référence pour chaque groupe générique ; et enfin engager une campagne de communication globale et cohérente réunissant tous les acteurs.



8. Annexes

8 - A. Saisonnalité des ventes de générique

Les génériques ont une part de marché par rapport à l'ensemble des médicaments remboursables qui montre un effet saisonnier très net [18].

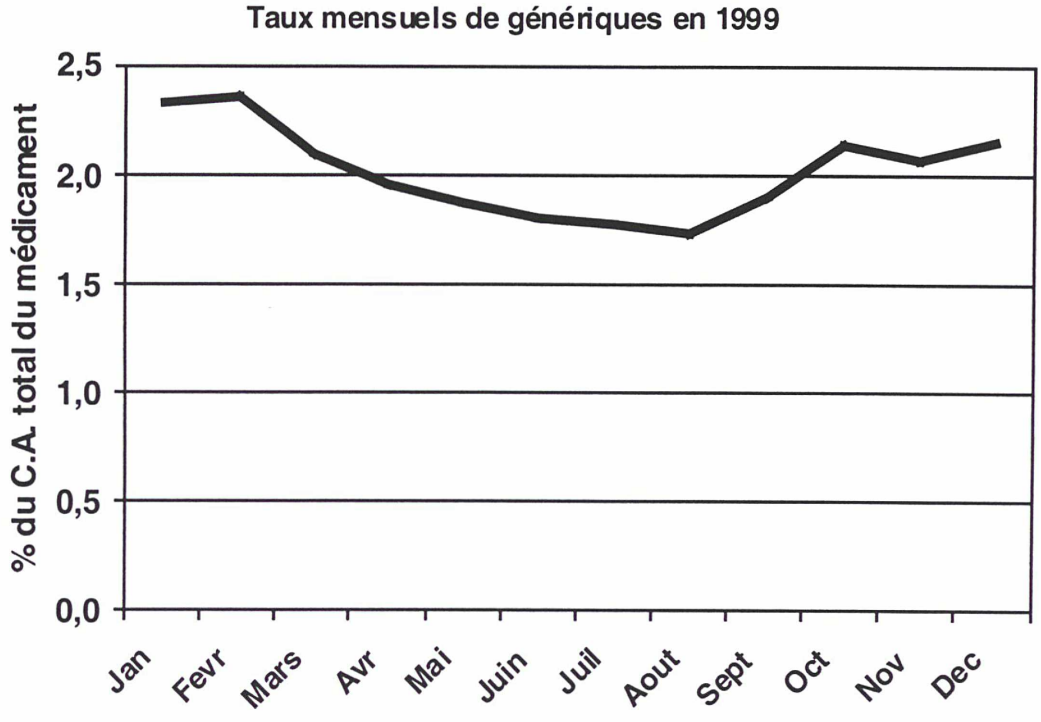


Figure 16 - Part de marché mensuelle en 1999 des génériques en chiffre d'affaire remboursable sur le total des médicaments remboursables (CNAMTS).

On a deux phénomènes parallèles qui expliquent la plus faible part de marché des génériques sur les mois d'été par rapport aux mois d'hiver :

- Les médicaments correspondant aux pathologies plus présentes en été sont moins génériqués, donc le chiffre d'affaire de l'ensemble du répertoire diminue en été (cf. Figure 17).

- La substitution s'avère plus facile en hiver, sur des pathologies plus aiguës, qu'en été, moment où, de manière générale, les personnes malades sont celles qui souffrent de pathologies chroniques. Ceci explique donc que les génériques ont en été une part de marché plus faible face aux princeps (cf. Figure 18).

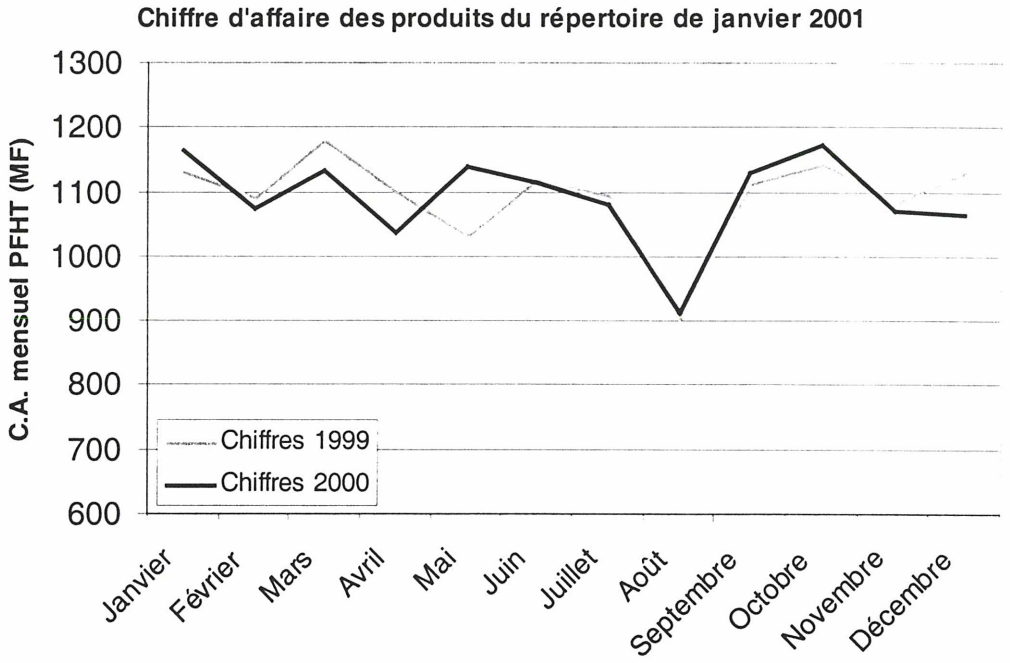


Figure 17 – Chiffre d'affaire mensuel en PFHT sur les années 1999 et 2000 des spécialités inscrites au répertoire publié en janvier 2001.

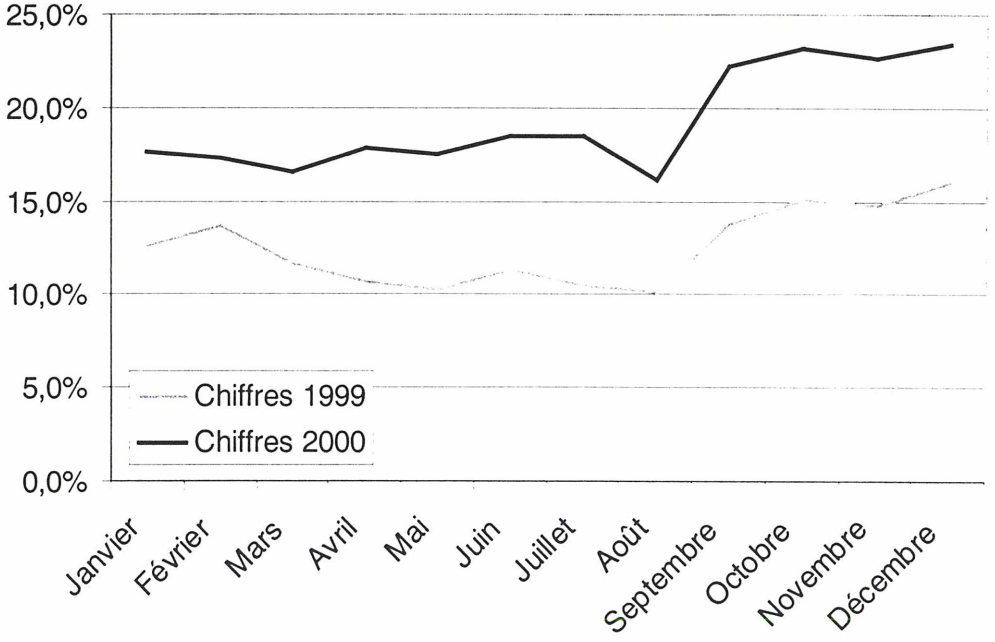


Figure 18 - Part de marché des spécialités génériques au sein du répertoire publié en janvier 2001 sur les années 1999 et 2000

8 - B. Effet de structure et générique

Les médicaments qui sont génériqués sont, par définition, de vieux médicaments, et sont donc particulièrement sensibles à l'effet de structure, dont les effets sur le médicament en général sont étudiés ailleurs (cf. chapitre 7.E-1, p79). Les médicaments des groupes génériques, comme tous les vieux médicaments, voient leur chiffre d'affaire diminuer régulièrement avec le temps.

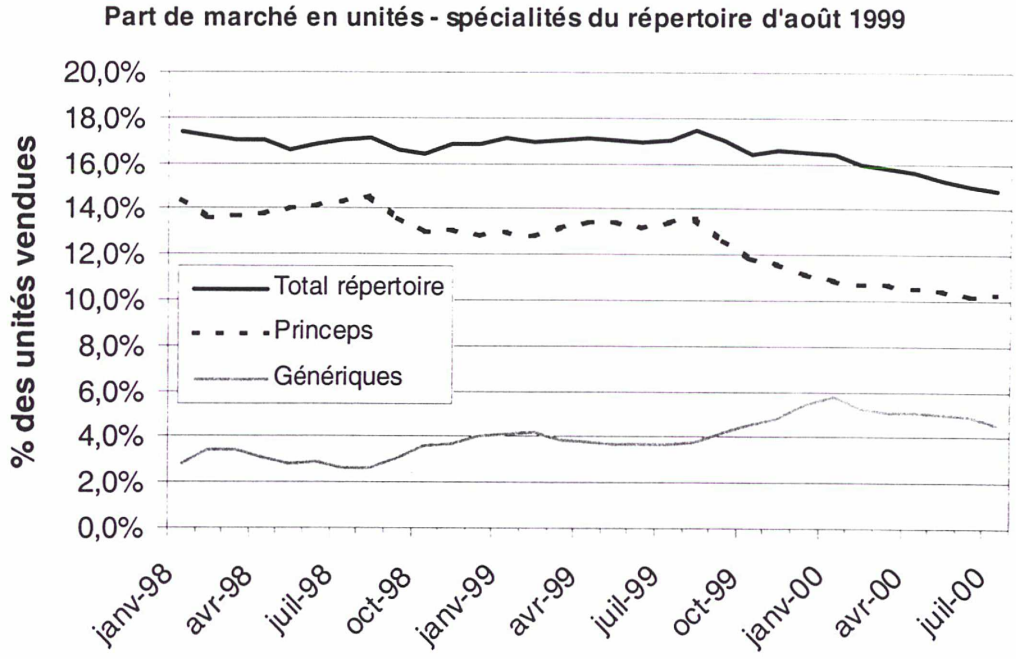


Figure 19 - Part de marché en unités des spécialités inscrites au répertoire d'août 1999 sur l'ensemble des médicaments remboursables (Le Pharmacien de France - N°7)

Comme on le voit sur la Figure 19, la part de marché des groupes génériques à périmètre constant (sur les produits inscrits au répertoire d'août 1999) décroît de 17% à 15% en unités sur un an de mi-99 à mi-2000. En chiffre d'affaire, la décroissance en part de marché est nettement plus marquée, de 12,5% à 9,5% (cf. Figure 20), car il y a parallèlement un effet d'augmentation du prix moyen des médicaments avec l'introduction de produits récents à des prix au niveau européen.

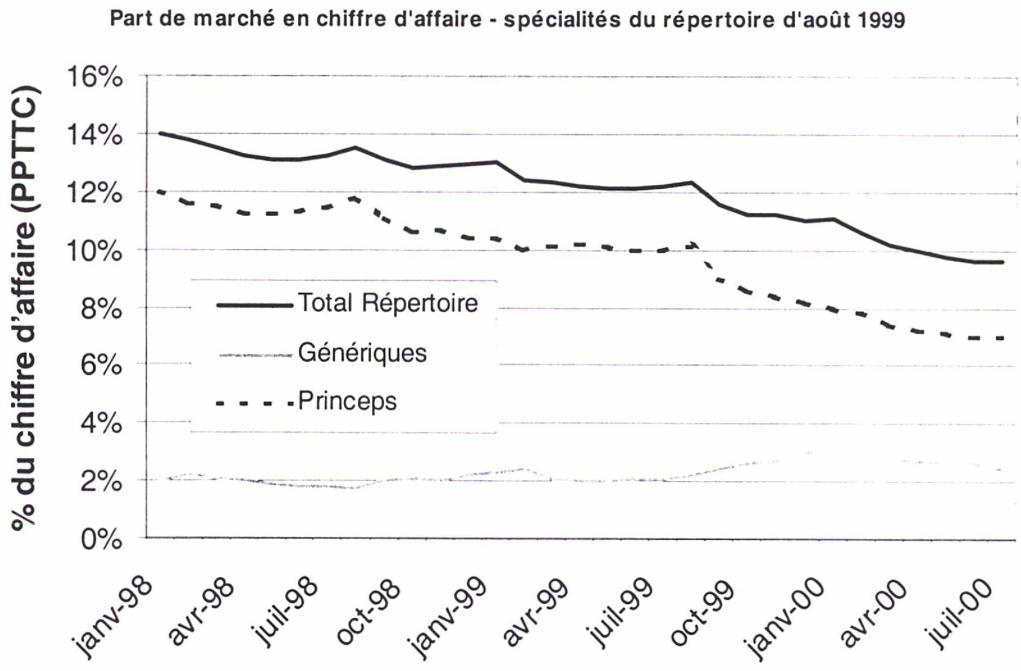


Figure 20 - Part de marché en chiffres d'affaire PPTTC des spécialités inscrites au répertoire d'août 1999 sur l'ensemble des médicaments remboursables (Le Pharmacien de France - N°7)

Les médicaments génériques sont particulièrement sensibles à l'effet de structure et au déclin des classes, puisque 67% des présentations génériques affichent des taux de croissance de chiffre d'affaire nuls ou négatifs en 2000 [22].

8 - C. L'expérience de la Marne

8.C-1 Un succès certain

Dès 1996, le département de la Marne se montra préoccupé par la rapide progression des dépenses de pharmacie qui augmentaient plus vite en Marne (+ 13% en deux ans) que dans le reste de la France. Il a alors été décidé de mettre en place un groupe de travail constitué de médecins libéraux et de médecins conseils pour pallier ce problème. Les premières méthodes préconisées et mises en place ont essentiellement été axées sur la communication et l'information auprès du grand public et des professionnels de la santé. En 1998, les médicaments génériques étaient au cœur du débat politique et les dépenses de la Marne progressaient toujours plus vite que la moyenne nationale, il a donc été décidé de promouvoir très activement les médicaments génériques, toujours en collaboration avec les médecins. La démarche mise en place est intéressante et efficace :

- Tout d'abord, les médecins sont vivement encouragés à prescrire en DCI. Cette recommandation est audacieuse car une polémique entoure toujours la prescription en DCI et il n'est pas clair si les médecins ont le droit ou non de prescrire en DCI sans le nom d'un laboratoire fabricant. Les prescripteurs, les pharmaciens et les organismes d'assurance maladie de la Marne signèrent une proposition consensuelle destinée à être distribuée à toutes les professions de la santé, spécifiant que les médecins s'engagent dans une démarche de prescription en DCI, que les pharmaciens s'engagent à substituer intelligemment (en fonction du traitement ou du patient...) et enfin les caisses régionales s'engagent à rembourser toutes les ordonnances rédigées en DCI.

- Ensuite, l'effort s'est poursuivi par une étude sur un mois des prescriptions des médecins généralistes afin de bien cibler les actions à définir. Comme nous allons le voir plus loin, (cf. 8.C-3), les résultats sont très enrichissants et permettent de mieux cerner la problématique générique.

- Chaque année un Contrat Local de Maîtrise Médicalisée (CLMM) de l'évolution des dépenses de santé fixe les objectifs retenus pour l'année à venir. Pour 1999, c'est le développement de la prescription en DCI qui reste le point principal. La démarche est bonne car le CLMM insiste sur peu de points (un ou deux) chaque année permettant à la communication d'être plus efficace.

Les résultats sont très positifs pour le département qui se situe en première position pour la part des génériques au sein du répertoire générique. Cette part s'élève environ à 50% en volume début 2001 alors que le niveau national avoisine les 35%. Quel que soit l'indicateur utilisé (valeur ou volume) la Marne se situe depuis presque deux ans 10 points au-dessus de la moyenne nationale. Les économies ont été chiffrées avec précision en remplaçant tout générique par son princeps dans le calcul, ce qui conduit à mesurer une économie de 3,6 M € (23,6 MF) en 2000, soit 2,15% des dépenses de pharmacie qui s'élèvent à 168 M € (1,1 Mds FF). Ce succès est essentiellement à créditer aux médecins puisque 85% des médicaments génériques délivrés ont été prescrits par ces derniers, et presque 17% ont été prescrits en DCI seule.

8.C-2 Les raisons du succès marnais

Les bons résultats obtenus par les génériques dans la Marne s'expliquent par une volonté commune des caisses d'assurance maladie et institutions représentant les médecins. De plus le médecin a été remis au centre du dispositif par :

- Une communication forte et ciblée sur les médecins.

- Une grande implication des médecins dans la détermination des objectifs.

- Une démarche audacieuse en encourageant la prescription en DCI malgré les ambiguïtés existantes.
- Un consensus entre tous les acteurs économiques.
- Des conseils de prescription très ciblés, indiquant les 5 ou 6 molécules ou princeps sur lesquels l'effort doit être fait.

8.C-3 Etude de la prescription et de la substitution

Une étude [23] a été réalisée sur 853 prescriptions de médecins généralistes ayant donné lieu à la délivrance de 1024 spécialités génériques.

Plusieurs faits marquants sont à souligner dans cette étude, et, même si les statistiques ne sont pas applicables à l'ensemble du pays, elles permettent de tirer quelques grandes tendances comportementales au sujet des médecins et des pharmaciens.

Prescriptions	Nombre	%
DCI seule	171	16,7
DCI + nom de laboratoire	102	10
Générique sous nom de fantaisie	593	57,9
Princeps	158	15.4
Total	**1024**	**100**

Figure 21 – Répartition des prescriptions ayant conduit à la délivrance des 1024 boîtes de médicaments génériques

Comme on peut le voir, le médecin a prescrit 866 des 1024 génériques délivrés. Les 158 restants sont donc le résultat de la substitution par le pharmacien.

On remarque l'importance toujours très forte de la prescription de génériques sous nom de fantaisie ; néanmoins, selon l'étude, plus de 80% de ces prescriptions sont à l'actif de peu de spécialités, environ 12 (Bronchokod®, Dialgirex®, Agram®, Panos®, Miorel®, etc.). Il ne s'agit donc pas vraiment d'un succès des médicaments avec nom fantaisie en général mais plutôt de succès de ces génériques précisément.

On a également un effet de concentration très fort dans les prescription en DCI (seule ou avec nom de laboratoire) puisque plus de la moitié de celles-ci concernent seulement 6 molécules actives.

8.C-4 Les enseignements à tirer

On peut tirer deux enseignements principaux de cette étude du département de la Marne.

- Les génériques sous nom de fantaisie gardent une part prépondérante (57,9%) : ceci est le résultat d'une forte promotion de la part des laboratoires fabricants. La promotion semble véritablement le moyen principal d'action pour développer les génériques.

- Même en se contentant d'une prescription concentrée sur quelques molécules majeures, il est possible d'atteindre un bon niveau de développement pour les génériques.

Le schéma suivant montre les participations respectives des médecins et des pharmaciens :

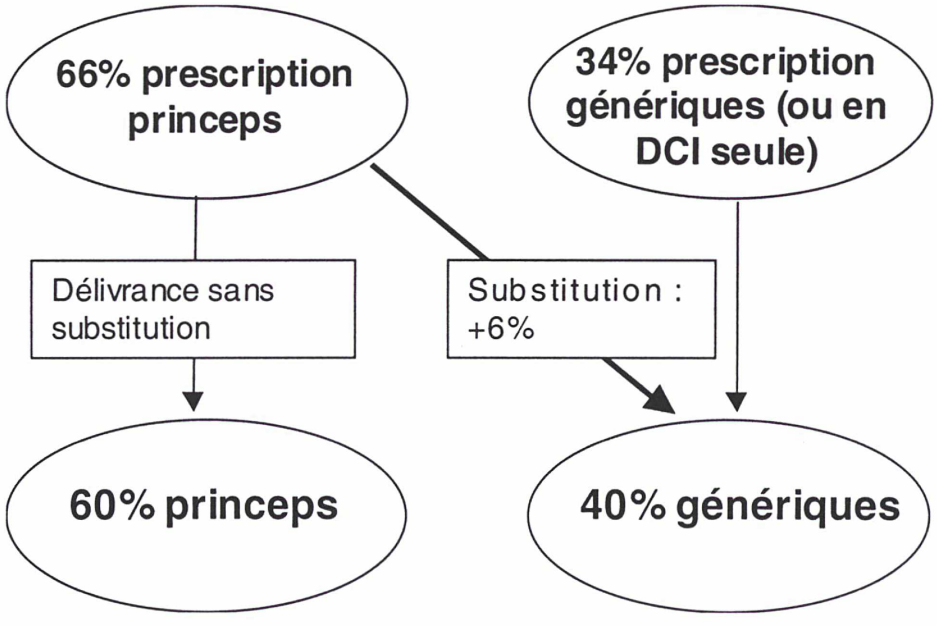


Figure 22 – Répartition des prescriptions ayant conduit à la délivrance d'un médicament (princeps ou générique) inscrit au répertoire de l'AFSSAPS.

Pour les 66% de princeps prescrits, la mention « non substituable » n'a jamais été utilisée (les autres ont été retirés de l'étude). On comprend donc que les pharmaciens n'ont substitué qu'un princeps sur 11 (6% sur les 66%). On ne peut pas en déduire que les pharmaciens ne substituent pas du tout, mais simplement qu'il ne le font pas de façon à contribuer fortement au développement des génériques. En effet ils pratiquent beaucoup la substitution intra-génériques :

Type de prescription	Total prescrits	Substitués
DCI + nom de laboratoire	102	50
Génériques sous nom fantaisie	593	112
Princeps	158	158
Total	**853**	**320**

Figure 23 – Nombre de médicaments substitués par type de prescription.

Plus de la moitié des substitutions sont intra-génériques (162 sur 320). Sur les 1024 génériques délivrés, seuls 31% ont été concerné par un acte de substitution et seuls 15,4% sont le résultat d'une « vraie » substitution du princeps vers le générique. Cela paraît très faible alors que les pharmaciens sont considérés actuellement comme les moteurs du développement des génériques.

Un autre phénomène mis en lumière par cette étude est très surprenant :

- 1 princeps sur 11 seulement est substitué soit 9,1%.
- 112 génériques sous noms de fantaisie sur 593 sont substitués soit 18,9%.

Or les génériques avec nom de fantaisie présentent la même caractéristique qu'un princeps : l'attachement à une marque. Il devrait être aussi « difficile » de substituer un générique avec nom fantaisie qu'un princeps : le patient veut le médicament inscrit sur sa prescription. Il semble donc que les pharmaciens aient deux fois moins de scrupules à substituer face à un générique avec nom fantaisie que face à un princeps. Dans le cas des prescriptions en DCI seule, l'étude a même mis en évidence des cas isolés de délivrance de princeps. Ce dernier argument tend à montrer que certains pharmaciens n'ont pas un seul générique en stock !

Il apparaît donc que :

- D'une part les pharmaciens utilisent leur droit de substitution à moitié pour gérer leur stock de médicaments en substituant un générique prescrit par un générique qu'ils ont en stock.
- Ils ne contribuent qu'à hauteur de 15,4% à la délivrance des génériques.
- Et ils hésitent encore à véritablement utiliser leur droit de substitution face à une prescription princeps.

Malgré ces conclusions, il ne faut pas croire pour autant que nous ayons mis à nu tous les comportements des médecins et des pharmaciens. On ne peut également pas conclure à l'inefficacité des pharmaciens, car il y a 2

ans, les pharmaciens ne substituaient pas du tout (puisqu'ils n'en avaient pas le droit) : en fait, ils commencent seulement à utiliser ce droit tout récent.

Ce genre d'épluchage des prescriptions devrait être multiplié pour bien comprendre les comportements et mieux cibler les actions destinées à développer les génériques. De toute évidence, le médecin est un acteur primordial dans ce développement et d'autres études permettront de le vérifier et d'évaluer les progrès fait par tous.

9. Acronymes

ACOSS : Agence Centrale des Organismes de Sécurité Sociale
ADPIC : Aspects des Droits de Propriété Industrielle qui touchent au Commerce
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR : Amélioration du SMR
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
CLMM : Contrat Local de Maîtrise Médicalisée
CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPI : Code de la Propriété Industrielle
CSP : Code de la Santé Publique
CSP : Comité des Spécialités Pharmaceutiques (département de l'EMEA)
CSS : Code de la Sécurité Sociale
DCI : Dénomination Commune Internationale
DGCCRF : Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes
DGS : Direction Générale de la Santé
DIGITIP : Direction Générale de l'Industrie, des Technologies de l'Information et des Postes
DSS : Direction de la Sécurité Sociale
EMEA : European Medical Evaluation Agency
GTMG : Groupe de Travail sur les Médicaments Génériques (au sein de l'AFFSAPS)
INN : International Nonproprietary Name (DCI)
NHS : National Health System
ONDAM : Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie
PFHT : Prix Fabricant Hors Taxe
PPTTC : Prix Public Toutes Taxes Comprises
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SMR : Service Médical Rendu
SNIP : Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique

10. Ressources internet

- Codes de la Sécurité Sociale et de la Santé Publique :

  www.legifrance.gouv.fr

- Actualité de l'industrie pharmaceutique :

  www.pharmaceutiques.com

- Actualité sur la santé dans le monde :

  www.imshealth.com

- Les médicaments génériques en Europe (données statistiques et réglementaires)

  www.egagenerics.com

- Ministère de la Santé (pour l'actualité française de la santé) :

  www.sante.gouv.fr

- Site de l'AFSSAPS (alertes de pharmaco-vigilance)

  http://afssaps.sante.fr/

- CNAMTS (données statistiques des dépenses de santé, guide des équivalents thérapeutiques) :

  www.cnamts.fr

11. Bibliographie

1 - AFSSAPS – Rapport d'activité 1999
2 - Le Pharmacien de France N° 8 – Sources Pharmastat/FSPF – octobre 2000
3 - *Réalités économique et financière des prix de transfert des firmes pharmaceutiques* – J.-G. Mbianga – CREFIGE, Université Paris Dauphine
4 - *Les Echos* – 24 janvier 2001
5 - *Présentation et analyse des aspects réglementaires, juridiques et scientifiques liés au médicament générique* – A. Aouimer – Thèse Université Paris XI – octobre 2000
6 - S. Roubin Devriendt – *Les Echos* – 8 avril 1999
7 - *The European Generics Market* – P. Wittner – Informa Pharmaceuticals – juin 2000
8 - *Les Médicaments génériques : le potentiel français* – J. Vilain, P. Conquet & J.R. Edighoffer – Droit & Pharmacie – décembre 1994
9 - *Médicaments bon marché* – Le Point – 21 septembre 1996
10 - *Pharmacie : Plan Aubry* – Les Echos –24 septembre 1998
11 - *Médicaments : Approche économique et institutionnelle* – CNAMTS – juin 2000
12 - *Healthcare Markets* – European Generic Medicines Association – juin 2001
13 - *Le marché des génériques à l'hôpital* – P. Cavalié – Journal d'Economie Médicale 2000, T.18, N°1, 29-38
14 - Etude Ecopresc sur le premier semestre de 1998, portant sur plus de 879 000 ordonnances, commandée par les laboratoires Biogalénique.
15 - Sondage Ipsos-Le Pharmacien de France – septembre octobre 2000
16 - Enquête auprès des pharmaciens réalisée à la demande de RPG Aventis – février 2001
17 - *Les génériques, un an après* – Pharmaceutiques – N°80 – octobre 2000
18 - *La délivrance des médicaments génériques en France métropolitaine* – E. Pelletier (CNAMTS) – Bloc-Notes Statistiques N°86 – janvier 2001
19 - Rapport de la Cour des Comptes sur l'exécution de la loi de financement 1999 de la sécurité sociale – juillet 2000
20 - *Prescription Drug Expenditures in 2000 : The Upward Trend Continues* – National Institute for Health Care Management – mai 2001
21 - MEDIC'Assurance Maladie – *Les médicaments remboursés par le Régime Général d'Assurance Maladie au cours des années 1999 et 2000* – CNAMTS – avril 2001
22 - *La croissance des dépenses de médicaments remboursables d'août 1998 à juillet 2000* – D. Balsan & S. Chambaretaud – DREES – Ministère de l'Emploi et de la solidarité – Etudes et Résultats N°102 – février 2001
23 - *Attitude des médecins et des pharmaciens à l'égard des médicaments génériques* – Dr Tassin & Dr Parjoie – juin 2000