

**LES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES A L'HOPITAL  
EN FRANCE : CADRE JURIDIQUE, MARCHÉ ET  
STRATÉGIES DES DIFFÉRENTS ACTEURS**

**THÈSE**

**POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présenté et soutenu publiquement

Le 1<sup>er</sup> juillet 2015 à Toulouse

Par

Jean-Baptiste MAYET

Né le 06/05/1989

Directeur de Thèse :

Docteur JUILLARD-CONDAT Blandine

**JURY**

Président : Madame le Professeur TABOULET Florence

1<sup>er</sup> assesseur : Madame le Docteur JUILLARD CONDAT Blandine

2<sup>ème</sup> assesseur : Madame le Docteur DURAND Marie Claude

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**De la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**

**Professeurs Émérites**

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme. FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

**Professeurs des Universités**

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C	Bactériologie - Virologie
Mme. ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme. ROUSSIN A	Pharmacologie
M SALLERIN B	Hématologie
M. SIÉ P	Parasitologie
M. VALENTIN A	

Universitaires

M. BARRE A	Biologie
M. BAZIARD G	Chimie Thérapeutique
Mme. BENDERBOUS S	Mathématiques-Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme. BERNADES-GÉNISSON V	Chimie Thérapeutiques
Mme. COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D	Physiologie
Mme. DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme. MULLER-STAU MONT C	Toxicologie-Sémiologie
Mme. NEPVEU F	Chimie Analytique
M. SALLES B	Toxicologie
Mme. SAUTEREAU A-M	Pharmacie Galénique
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie Analytique
Mme. TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

## **REMERCIEMENTS**

### **Madame le Professeur Florence Taboulet**

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites d'assurer la présidence de ce jury. Veuillez trouver ici l'assurance de notre profond respect.

### **Madame le Docteur Blandine Juillard-Condât**

Je vous remercie pour tout le soutien que vous m'avez apporté durant la rédaction de cette Thèse et pour tout le savoir que vous m'avez transmis. Merci encore d'avoir accepté de diriger ma Thèse.

### **Madame le Docteur Marie Claude Durand**

Vous avez accepté de faire partie de notre jury de Thèse, soyez en vivement remercié.

## Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
<b>PARTIE 1 : DÉFINITION DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES ET ACCÈS AU MARCHÉ....</b>	<b>13</b>
I – DEFINITIONS ET DENOMINATION.....	13
A – Définitions.....	13
1) Médicaments génériques .....	13
2) Médicaments biologiques similaires .....	14
3) Groupes génériques.....	15
4) Médicaments substituables.....	17
B – Dénomination.....	19
II - MEDICAMENTS GENERIQUES ET PROTECTION DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE .....	22
A – La protection commerciale.....	22
B – La protection des données.....	28
C – La protection des dessins et modèles.....	29
D – La protection des marques .....	30
III – AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ .....	36
A – Procédures et format.....	36
1) Rappels des différentes procédures d’obtention d’AMM .....	36
2) Format des dossiers de demande d’AMM.....	37
B – Spécificités des médicaments génériques.....	38
1) Le module 3.....	38
2) Les modules 4 et 5.....	39
IV –DROIT DE SUBSTITUTION.....	40
V – REMBOURSEMENT ET PRIX .....	42
A – Evaluation par la commission de la transparence de la HAS.....	42
B – Fixation du prix .....	44
1) Prix des génériques en ville.....	44
2) Marges.....	46
3) Tarif forfaitaire de responsabilité (TFR).....	49
<b>PARTIE 2 : LES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES DANS LES ÉTABLISSEMENTS PUBLICS DE SANTÉ.....</b>	<b>52</b>
I – DEFINITION DES BESOINS EN MEDICAMENTS.....	52
A – Encadrement juridique.....	52
1) L’agrément aux collectivités.....	52
2) Le rôle de la commission médicale d’établissement .....	54
3) Le cas particulier de la rétrocession et des PHMEV (patients non hospitalisés).....	55
B – Médicaments génériques et définition des besoins.....	56
1) Cas général : équivalence thérapeutique .....	56
2) Cas particuliers .....	59
II – ACHAT DES MEDICAMENTS .....	60
A – Encadrement juridique.....	60
1) Code des marchés publics .....	60
2) Critères de choix et pondération des critères.....	62
B – Place des médicaments génériques.....	65
1) En termes de sélection : taux de pénétration des médicaments génériques dans les établissements de santé.....	65
2) En termes de prix.....	67
a) Généralités.....	67
b) Cas des médicaments facturés en sus du GHS.....	68
c) Cas des médicaments rétrocédés.....	70
III – REGULATION DES DEPENSES DE MEDICAMENTS A L’HOPITAL.....	72
A - Contrat de bon usage.....	72
B – Cas des PHMEV.....	73

*C. Suivi de la prescription des médicaments dans le répertoire des médicaments génériques..74*

<b>PARTIE 3 : STRATÉGIES DES DIFFÉRENTS ACTEURS .....</b>	<b>76</b>
I – LABORATOIRES DE MEDICAMENTS GENERIQUES.....	76
A – Spécialisation .....	76
B – Adaptation aux exigences des établissements .....	79
II – LABORATOIRES DE MEDICAMENTS PRINCEPS.....	79
A – Stratégies anti génériques illégales.....	80
1) GlaxoSmithKline versus Favelab et Panpharma (60) .....	80
2) Abbott versus Belamont (68) .....	82
3) Ratipoharm versus Janssen-Cilag France (69).....	85
4) Sandoz vs le ministre de la santé (74).....	86
5) Le laboratoire Lundbeck .....	88
6) Les sanctions.....	90
a) L’Autorité de la concurrence .....	90
b) La Commission Européenne .....	92
B – Les stratégies anti génériques légales.....	93
1) Le dépôt brevets multiples .....	93
2) Les actions en justice .....	96
3) Les arrangements .....	99
4) La diversification .....	100
5) Autres mesures.....	102
C – Influence de la prescription hospitalière sur la prescription en ville.....	105
III – ÉTABLISSEMENTS DE SANTE.....	108
A – Stratégie en termes de référencement et d’achat .....	108
1) Contrat de bon usage .....	108
2) Le programme PHARE .....	109
3) Plan national d’action de promotion des médicaments génériques.....	114
B – Stratégie en termes de prescription .....	114
1) Suivi des PHMEV .....	115
2) Prescription en DCI.....	116
3) Pertinence des prescriptions .....	118
4) Plan national d’action de promotion des médicaments génériques.....	119
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>123</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>124</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>148</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché  
ANAES : agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé  
ANDEM : agence nationale pour le développement de l'évaluation en médecine  
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
ARS : agence régionale de santé  
ASMR : amélioration du service médical rendu  
CA : chiffre d'affaire  
CAQOS : contrats d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins  
CCP : certificat complémentaire de protection  
CME : commission médicale d'établissement  
CMP : code des marchés publics  
CoMédiMS : commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles  
CPI : code de la propriété intellectuelle  
CSP : code de la santé publique  
CSS : code de la sécurité sociale  
CTD : common technical document  
DCE : dossier de consultation des entreprises  
DCI : dénomination commune internationale  
DGOS : direction générale de l'offre de soin  
EMA : european medicines agency  
ESPIC : établissements de santé privés d'intérêt collectif  
GDR : gestionnaire des risques  
GHM : groupe homogène de malades  
GHS : groupe homogène de séjours  
HAS : haute autorité de santé  
HBPM : héparine de bas poids moléculaire  
HPST : hôpital patient santé territoire  
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion  
INPI : institut national de la propriété industrielle  
IPP : inhibiteur de la pompe à protons  
LAP : logiciel d'aide à la prescription  
LEEM : les entreprises du médicament

OCDE : organisation de coopération et de développement économique

OMC : organisation mondiale du commerce

OMS : organisation mondiale de la santé

OTC : over the counter

PHEV : prescriptions hospitalières exécutées en ville

PHMEV : prescriptions hospitalières de médicaments exécutées en ville

PUI : pharmacie à usage intérieur

RCP : résumé des caractéristiques du produit

REC : réseau européen de la concurrence

RIC : réseau international de la concurrence

SMR : service médical rendu

T2A : tarification à l'activité

UCD : unité commune de dispensation

UNCAM : union nationale des caisses d'assurance maladie

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1 :** groupe générique du temozolomide

**Figure 2 :** groupe générique de l'ésoméprazole

**Figure 3 :** extrait de la publication de l'OMS visant à instaurer une dénomination unique entre les pays

**Figure 4 :** schéma récapitulatif du cycle administratif de vie des médicaments

**Figure 5 :** visualisation graphique du Cmax et du Tmax

**Figure 6 :** objectifs et taux réels de substitution en France par les pharmaciens depuis l'instauration des accords cadre en 2006

**Figure 7 :** taux de remboursement des médicaments par l'Assurance maladie et SMR des médicaments

**Figure 8 :** part de marché en volume et en valeur des 10 laboratoires pharmaceutiques les plus présents à l'hôpital

**Figure 9 :** prix de vente de l'isoflurane aux hôpitaux par Abbot et Belamont entre 1992 et 1996

**Figure 10 :** différences entre le prix payé pour les spécialités en ville et à l'hôpital par classe thérapeutique

## INTRODUCTION

Les médicaments génériques, copies à priori conformes des médicaments princeps sont pointés du doigt par certains professionnels de santé : écarts de bioéquivalence avec le médicament princeps, présence d'excipients à effets notoires ou encore moindre qualité des matières premières. Nous pourrions également citer la récente interdiction par la FDA d'importation de médicaments aux Etats-Unis par le laboratoire indien de génériques Ranbaxy (120) ou la suspension d'AMM de 25 médicaments génériques (dont les essais de bioéquivalence ont été réalisés en Inde) en décembre 2014 par l'ANSM.

Cependant, la part des médicaments génériques dans le marché des médicaments remboursés en France ne cesse de progresser (15,5% de part de marché en valeur dans le milieu officinal en 2013 contre seulement 5,1% 10 ans auparavant) (119). Cette progression explique en partie la régression (-1,4%) en valeur des ventes de médicaments en 2013 en ville ainsi que leur modeste progression (+1,8%) au sein du marché hospitalier. En effet, les gains réalisés lors des procédures d'appels d'offre mises en place quand une molécule est génériquée restent largement contrebalancés par les nouvelles thérapeutiques innovantes, souvent très onéreuses et qui représentent un part de marché importante à l'hôpital. En revanche, ces médicaments innovants sont moins présents dans le marché officinal dans lequel, qui plus est, une part croissante de médicaments n'est plus remboursée.

En montant, le taux de pénétration des médicaments génériques à l'hôpital est estimé en 2013 à 2,3% en valeur (119), contre 15,5% en ville la même année. Cet écart important à première vue nécessite une analyse plus approfondie en tenant compte des spécificités du marché hospitalier par rapport au marché de ville (appels d'offres, incitations officinales non applicables).

Dans cet environnement de plus en plus concurrentiel, chaque acteur essaie de s'adapter en fonction de ses objectifs : diminuer le prix d'achat tout en conservant des médicaments de qualité pour les financeurs (assurance maladie et établissements de santé) et essentiellement maximiser le profit pour les laboratoires de médicaments princeps et génériques. Entre ces deux acteurs, professionnels de santé et patients ont pour objectifs l'efficacité et la sécurité des médicaments.

Ainsi, nous allons dans un premier temps analyser le cadre juridique régissant les médicaments génériques en France tant au niveau des obligations légales que de la protection de la propriété intellectuelle. Par la suite, nous nous intéresserons au positionnement des médicaments génériques au sein des établissements de santé, dicté par les besoins en médicaments et la régulation du financement des dépenses allouées. Enfin, nous décrirons les stratégies des différents acteurs au sein de ce marché global (laboratoires de médicaments princeps, de médicaments génériques, établissements de santé).

## **PARTIE 1 : DÉFINITION DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES ET ACCÈS AU MARCHÉ**

### **I - Définitions et dénomination**

Nous allons dans cette partie aborder les différentes définitions des termes dont nous nous servirons dans la suite de notre étude ainsi que l'encadrement juridique régissant la dénomination des médicaments génériques.

#### ***A - Définitions***

##### **1) Médicaments génériques**

La définition des médicaments génériques est issue de la transposition en droit national de l'article 10.2 de la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, modifiée par la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004.

Elle est retrouvée dans le CSP comme suit :

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

de mise sur le marché. »<sup>1</sup>

On retiendra donc trois caractéristiques nécessaires à l'obtention du statut de médicament générique :

- même composition qualitative et quantitative en principe actif que la spécialité de référence ;
- même forme pharmaceutique que la spécialité de référence. Il est important de souligner que toutes les formes pharmaceutiques per os à libération immédiate sont considérées comme étant similaires ;
- même bioéquivalence que la spécialité de référence.

Nous pouvons également ajouter qu'aucune spécification n'est faite concernant les excipients qui peuvent donc différer entre le princeps et le médicament générique. Les excipients sont des substances associées au principe actif d'un médicament qui ont pour fonction de faciliter l'administration, la conservation et le transport du principe actif jusqu'à son site d'absorption (1). Ainsi, les excipients à effet notoire définis comme étant « tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patient »<sup>2</sup> peuvent être présent dans des médicaments génériques et absents de la spécialité de référence.

De même, il semble intéressant de se pencher sur le principe de bioéquivalence défini comme étant « l'équivalence des biodisponibilités »<sup>3</sup>.

Cette même biodisponibilité est définie comme suit : « la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme à partir d'une forme pharmaceutique, « de la substance active » ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action. »<sup>4</sup>

## 2) Médicaments biologiques similaires

Il convient de rappeler la définition des médicaments biologiques similaires parfois assimilés de façon simplifiée aux médicaments génériques et que nous ne traiterons pas

---

<sup>1</sup> Article L. 5121-5 CSP

<sup>2</sup> Article R. 5121-8 CSP

<sup>3</sup> Article L-5121-1 CSP

<sup>4</sup> Article R. 5121-1 CSP

lors de cette thèse. Ils sont définis comme étant « Sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, [on entend par] médicament biologique similaire, tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues au a du 5° du présent article (*définition des médicaments génériques sus citée*) pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire ». <sup>5</sup>

### 3) Groupes génériques

Le CSP édicte comme suit la définition des groupes génériques : « Groupe générique, le regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont génériques. Toutefois, une spécialité remplissant les conditions pour être une spécialité de référence, qui présente

- la même composition qualitative en substance active, la même composition quantitative en substance active ou, à défaut, une fraction thérapeutique active identique dans les limites prévues (...);
- et la même forme pharmaceutique qu'une spécialité de référence d'un groupe générique déjà existant ;
- et dont la bioéquivalence avec cette spécialité est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ;

peut aussi figurer dans ce groupe générique, à condition que ces deux spécialités soient considérées comme relevant d'une même autorisation de mise sur le marché globale, définie par voie réglementaire et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité.

En l'absence de spécialité de référence, un groupe générique peut être constitué de spécialités ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la

---

<sup>5</sup> Article L. 5121-1 CSP

même forme pharmaceutique et dont les caractéristiques en termes de sécurité et d'efficacité sont équivalentes ».<sup>6</sup>

Un groupe générique regroupe ainsi soit :

- un princeps (spécialité de référence) ainsi que tous ses génériques correspondants ;
- un princeps (spécialité de référence), tous ses génériques correspondants ainsi que d'autres spécialités ;
- plusieurs spécialités (sans spécialité de référence).

Le type d'information inclus du répertoire générique ainsi que sa structure sont définis dans le CSP: « Le répertoire des groupes génériques présente les spécialités incluses dans chaque groupe générique, en précisant leur dosage et leur forme pharmaceutique. Les groupes génériques sont regroupés par substance active désignée par sa dénomination commune précédée de la mention " dénomination commune " et par voie d'administration. Les mentions qui doivent, en application de l'article R. 5125-55, figurer dans une prescription libellée en dénomination commune sont spécifiées dans le répertoire à l'attention des prescripteurs<sup>7</sup>. Le répertoire des groupes génériques indique, pour chaque spécialité, son nom, son dosage et sa forme pharmaceutique, ainsi que le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, et, s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant la spécialité, ainsi que, le cas échéant, les excipients à effets notoires qu'elle contient ».<sup>8</sup>

Prenons ainsi l'exemple du groupe générique du témozolomide :

---

<sup>6</sup> Article L. 5121-5 CSP

<sup>7</sup> Il s'agit du principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune, du dosage en principe actif et de la voie d'administration et la forme pharmaceutique

<sup>8</sup> Article R. 5121-8 CSP

## **Figure 1 :** groupe générique du temozolomide

Groupe générique : TEMOZOLOMIDE 250 mg - TEMODAL 250 mg, gélule

	<b>Spécialités pharmaceutiques</b>	<b>Excipients à effet notoire</b>
R	TEMODAL 250 mg, gélule, MERCK SHARP & DOHME SP LTD, MSD FRANCE - COURBEVOIE (exploitant).	Lactose.
G	TEMOMEDAC 250 mg, gélule, MEDAC Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.	Lactose.
G	TEMOZOLOMIDE HOSPIRA 250 mg, gélule, HOSPIRA UK Limited.	Lactose.
G	TEMOZOLOMIDE MYLAN 250 mg, gélule, MYLAN SAS, MYLAN SAS - SAINT PRIEST (exploitant).	Lactose.
G	TEMOZOLOMIDE SANDOZ 250 mg, gélule, SANDOZ PHARMACEUTICALS GMBH.	Lactose.
G	TEMOZOLOMIDE SUN 250 mg, gélule, SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE BV, SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE BV - HOOFDORP (exploitant).	Lactose.
G	TEMOZOLOMIDE TEVA 250 mg, gélule, TEVA PHARMA BV, TEVA SANTE - COURBEVOIE (exploitant).	Lactose.

« R » désigne la spécialité de référence et « G » ses génériques. La liste complète du répertoire des groupes générique est disponible sur le site de l'ANSM (13).

Les conditions d'inscription des spécialités génériques au répertoire des groupes générique sont résumées dans l'article R. 5121-5 du CSP. Il en ressort ainsi que :

- En premier lieu un avis quant à l'inscription au répertoire est donné par la Commission d'autorisation de mise sur le marché ; puis le directeur général de l'ANSM émet sa décision définitive. Il est important de souligner que cette décision peut notifier que la substitution de la spécialité de référence par ce générique serait susceptible d'entraîner un risque particulier dans certains cas. Ainsi, l'ANSM a publié des lettres d'information concernant la substitution sur les génériques d'antibiotique par voie injectable (14), les spécialités à base de lévothyroxine sodique (15) ou encore les dispositifs transdermiques contenant du fentanyl (16) et les antiépileptiques (139) ;
- le directeur général de l'ANSM dispose d'un mois pour avertir le titulaire de l'AMM de la spécialité de référence de la délivrance d'une AMM pour la spécialité générique ;
- le directeur général de l'ANSM inscrit la spécialité générique au répertoire des groupes génériques 60 jours maximum après cette notification.

### 4) Médicaments substituables

Le cadre de la substitution ne se limite pas aux spécialités à libération immédiate. En

effet, les spécialités à libération modifiée sont définies comme potentiellement substituables depuis la loi de financement de la sécurité sociale pour 2009: « Pour l'application du présent b (*définition du groupes générique*), sont inscrites au répertoire des groupes génériques les spécialités qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence, à condition que ces spécialités et la spécialité de référence appartiennent à la même catégorie de forme pharmaceutique à libération modifiée et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité »<sup>9</sup>.

**Figure 2 :** groupe générique de l'ésoméprazole

**Dénomination commune : ÉSOMÉPRAZOLE MAGNÉSIUM TRIHYDRATÉ**

**Voie orale**

Groupe générique : ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE équivalant à ESOMEPRAZOLE 20 mg - INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant

	<b>Spécialités pharmaceutiques</b>	<b>Excipients à effet notoire</b>
R	INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant, ASTRAZENECA, ASTRAZENECA - RUEIL MALMAISON (exploitant).	Saccharose.
G	ESOCIFAR 20 mg, comprimé gastro-résistant, MEDIPHA SANTE, MEDIPHA SANTE SN - COURTABOEUF (exploitant).	
S	ESOMEPRAZOLE ACTAVIS 20 mg, gélule gastro-résistante, Actavis Group PTC chf, ACTAVIS FRANCE - LE PLESSIS ROBINSON (exploitant).	Parahydroxybenzoate de méthyle, Parahydroxybenzoate de propyle, Saccharose.
G	ESOMEPRAZOLE ALTISO 20 mg, comprimé gastro-résistant, MEDIPHA SANTE, MEDIPHA SANTE SN - COURTABOEUF (exploitant).	
G	ESOMEPRAZOLE ARROW 20 mg, comprimé gastro-résistant, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant).	

<sup>9</sup> Article L. 5121-1 CSP

S	ESOMEPRAZOLE ARROW 20 mg, gélule gastro-résistante, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant).	Parahydroxybenzoate de méthyle, Parahydroxybenzoate de propyle, Saccharose.
G	ESOMEPRAZOLE ASTRAZENECA 20 mg, comprimé gastro-résistant, ASTRAZENECA, ASTRAZENECA - RUEIL MALMAISON (exploitant).	Saccharose.
G	ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 20 mg, comprimé gastro-résistant, BIOGARAN, BIOGARAN - COLOMBES (exploitant).	
S	ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 20 mg, gélule gastro-résistante, BIOGARAN, BIOGARAN - COLOMBES (exploitant).	Parahydroxybenzoate de méthyle, Parahydroxybenzoate de propyle, Saccharose.
S	ESOMEPRAZOLE CRISTERS 20 mg, gélule gastro-résistante, CRISTERS, CRISTERS - SURESNES (exploitant).	Parahydroxybenzoate de méthyle, Parahydroxybenzoate de propyle, Saccharose.
G	ESOMEPRAZOLE EG 20 mg, comprimé gastro-résistant, EG LABO - Laboratoires EuroGenerics, EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS - BOULOGNE BILLANCOURT (exploitant).	Saccharose.

Ci-dessus, figure ainsi en partie le groupe générique de l'ésoméprazole comprimé gastro-résistant pour lequel il existe des génériques en comprimé et en gélule.

De même, « le pharmacien peut délivrer, par substitution au médicament administré par voie inhalée à l'aide d'un dispositif prescrit, un médicament administré par voie inhalée lorsque les conditions suivantes sont remplies :

- 1° Le médicament administré par voie inhalée délivré appartient au même groupe générique, défini au b du 5° de l'article L. 5121-1 ;
- 2° La substitution est réalisée en initiation de traitement ou afin de permettre la continuité d'un traitement déjà initié avec le même médicament administré par voie inhalée ;
- 3° Le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution ;
- 4° Le médicament prescrit figure sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale ; cette substitution s'effectue dans les conditions prévues à l'article L. 162-16 du même code. »<sup>10</sup>

## **B – Dénomination**

Les médicaments génériques sont soumis à une stricte réglementation concernant leur dénomination : « Ne peuvent être inscrites sur les listes prévues aux articles L. 162-17 du présent code et L. 618 du code de la santé publique (*liste des spécialités*

<sup>10</sup> Article L. 5125-23 CSP

*remboursables*) les spécialités définies à l'article L. 601-6 du code de la santé publique (*médicaments génériques*) dont le nom commercial ne serait pas constitué soit par la dénomination commune assortie d'une marque ou du nom du fabricant, soit par une dénomination de fantaisie suivie d'un suffixe spécifique identifiant la nature générique de la spécialité, déterminé par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. »<sup>11</sup>

Prenons ainsi deux exemples afin d'illustrer cet article de loi :

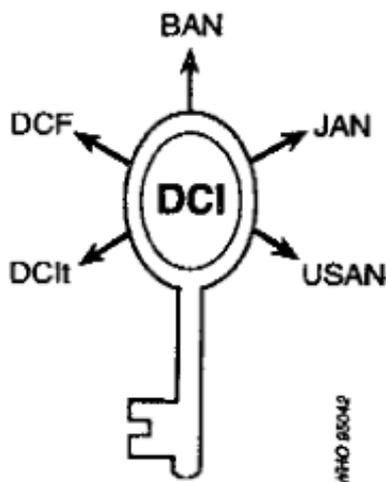
- le Temodal® commercialisé par le laboratoire Schering Plough, aura comme médicament générique associé Temozolomide Mylan®, Temozolomide Sun® etc (2). Dans ce cas, on a donc le nom du laboratoire pharmaceutique précédé de la DCI (Dénomination Commune Internationale) ;
- le Minidril® commercialisé par le laboratoire Pfizer, aura comme médicament générique associé Daily Gé® Evanecia Gé® etc (3). Ici, on a un nom fantaisie suivie de la mention « Gé » faisant référence à « générique ».

La DCI (ou INN pour International Non-proprietary Names en anglais) a été créée en 1950 par l'OMS via la résolution WHA 3.11 qui est entrée en vigueur en 1953. Son but était de faciliter la communication entre les scientifiques du monde entier en harmonisant le nom de chaque substance chimique (4).

**Figure 3 :** extrait de la publication de l'OMS visant à instaurer une dénomination unique entre les pays

---

<sup>11</sup> Article L. 162-17 CSS



**BAN:** British Approved Name  
**DCF:** Dénomination Commune Française  
**DCIt:** Denominazione Comune Italiana  
**JAN:** Japanese Accepted Name  
**USAN:** United States Approved Name

WHO Bulletin OMS. Vol 73 1995

Les règles édictées par l’OMS afin de nommer une molécule selon les critères adéquats sont regroupées dans son « Guidelines on the use of international nonproprietary names (INNs) for pharmaceutical substances » (5). Ainsi, cette dénomination permettra de déterminer la classe thérapeutique ainsi que certaines propriétés de la molécule concernée.

En France le statut de médicament générique est donc régi par un cadre juridique strict comportant des obligations en termes de composition en principe actif, de forme pharmaceutique, de bioéquivalence et de dénomination.

On constate au cours du temps une tendance à l’élargissement des groupes génériques :

- formes orales libération immédiate considérées comme équivalentes ;
- différents sels équivalents ;
- formes orales libération prolongée équivalentes ;
- dispositifs d’administration des formes inhalées équivalents.

Cette tendance semble être le fruit de la recherche d'un équilibre entre sécurité/efficacité pour le patient et volonté économique de promouvoir les génériques.

## **II - Médicaments génériques et protection de la propriété intellectuelle**

Il est intéressant de se pencher sur le cadre réglementaire régissant les inventions pharmaceutiques. Nous allons ainsi nous demander quelles sont les conditions nécessaires pour qu'un médicament puisse être copié (ou en d'autres termes générique).

Les lois édictées en France dans ce domaine sont regroupées dans le code de la propriété intellectuelle (CPI). On retrouve alors pour les médicaments quatre niveaux d'investigation :

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

### ***A - La protection commerciale***

Les dispositions générales de la brevetabilité d'une invention sont définies dans le CPI comme suit :

1° « Sont brevetables « dans tous les domaines technologiques », les inventions nouvelles impliquant une activité inventive et susceptible d'application industrielle. »

4° « Sous réserves des dispositions des articles L 611-16 à L 611-19, sont brevetables aux conditions prévues au 1 les inventions portant sur un produit constitué en totalité ou en partie de matière biologique, ou sur un procédé permettant de produire, de traiter ou d'utiliser la matière biologique. Est regardée comme matière biologique la matière qui contient des informations génétiques et peut se reproduire ou être reproduite dans un système biologique ». <sup>12</sup>

On note ainsi trois critères nécessaires à l'obtention d'un brevet :

---

<sup>12</sup> Article L. 611-10 CPI

- la nouveauté (« inventions nouvelles »). Une invention est considérée comme nouvelle « si elle n'est pas comprise dans l'état de la technique. L'état de technique est constitué par tout ce qui a été rendu accessible au public avant la date de dépôt de la demande de brevet par une description écrite ou orale, un usage ou tout autre moyen ». On peut ainsi définir la nouveauté comme « Le propre de ce qui n'existait pas avant d'être révélé. »<sup>13</sup> ;
- l'inventivité (« activité inventive »). Une invention est considérée comme impliquant une activité inventive « si, pour un homme de métier, elle ne découle pas d'une manière évidente de l'état de la technique. »<sup>14</sup> On rencontre ici un caractère subjectif dans l'attribution de la brevetabilité où l'appréciation de l'homme de métier (comprendre comme le technicien moyen) est la norme. On a alors la notion de caractère d'inventivité lorsque l'invention a demandé une activité inventive. Caractéristique qui peut paraître redondante mais qui comme explicitée dans le texte prend place lorsqu'il y a résolution d'un véritable problème grâce à l'invention ;
- l'applicabilité (« application industrielle »). Une invention est considérée comme susceptible d'application industrielle: « si son objet peut être fabriqué ou utilisé dans tout genre d'industrie, y compris l'agriculture. »<sup>15</sup>

Il est pertinent de rappeler que « Ne sont pas brevetables » les méthodes de traitement chirurgical ou thérapeutique du corps humain ou animal et les méthodes de diagnostic appliquées au corps humain ou animal. Cette disposition ne s'applique pas aux produits, notamment aux substances ou compositions, pour la mise en œuvre d'une de ces méthodes ».<sup>16</sup>

Le dépôt du brevet d'invention est réalisé auprès de l'INPI et accordé par son directeur ce qui confère à l'exploitant un droit exclusif (14). L'invention sera alors protégée à partir de la date de son dépôt pour une durée de 20 ans , après quoi, l'invention sera du domaine public (15).

---

<sup>13</sup> Article L. 611-11 CPI

<sup>14</sup> Article L. 611-14 CPI

<sup>15</sup> Article L. 611-15 CPI

<sup>16</sup> Article L. 611-16 CPI

On notera que la Convention sur les brevets européens de Munich de 1973 permet un dépôt unique à l'Office européen des brevets afin d'obtenir une reconnaissance dans tous les états membres de l'Union européenne (12).

Enfin, selon le CPI: « Les deuxième et troisième alinéas n'excluent pas la brevetabilité d'une substance ou composition comprise dans l'état de la technique pour la mise en œuvre des méthodes visées à l'article L. 611-16, à condition que son utilisation pour l'une quelconque de ces méthodes ne soit pas comprise dans l'état de la technique ». <sup>17</sup>

On peut donc conclure de cet article qu'une nouvelle indication thérapeutique concernant un médicament est brevetable à condition qu'il s'agisse d'une nouveauté. Par ailleurs, le médicament générique ne pourra alors prétendre qu'aux indications thérapeutiques dont le brevet est arrivé à terme. En effet, il est précisé dans le CSP que: « Préalablement à cette commercialisation (*i.e. d'un médicament générique*), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité générique informe le directeur général de l'agence des indications, formes pharmaceutiques et dosages de la spécialité de référence pour lesquels les droits de propriété intellectuelle n'ont pas expiré ». <sup>18</sup>

Cet article datant de 2004 a donc une portée énorme puisqu'il empêche les laboratoires pharmaceutiques de « bloquer », la mise sur le marché d'un générique grâce à l'obtention de nouvelles indications thérapeutiques. On pourrait ainsi imaginer avant l'instauration de ce texte de loi, des laboratoires qui omettaient sciemment de révéler des indications thérapeutiques alors déjà découvertes afin de bénéficier d'une exclusivité d'exploitation plus étendue. Cette mesure permet ainsi d'endiguer les retombées économiques néfastes causées par les possibles comportements sus cités des laboratoires pharmaceutiques.

Il est intéressant de souligner que plusieurs exceptions au brevet d'invention existent dans le domaine pharmaceutique :

- « Si l'intérêt de la santé publique l'exige et à défaut d'accord amiable avec le titulaire du brevet, le ministre chargé de la propriété industrielle peut, sur la demande du ministre chargé de la santé publique, soumettre par arrêté au régime de la licence d'office, dans

---

<sup>17</sup> Article L. 611-11 CPI

<sup>18</sup> Article L. 5121-10 CSP

les conditions prévues à l'article L. 613-17 tout brevet concernant les médicaments... »<sup>19</sup>. Des brevets d'invention de médicaments peuvent donc être rendus publics si les médicaments issus de ces brevets sont mis à la disposition du public en qualité ou en quantité insuffisante ou à des prix anormalement élevés. On imagine par exemple un vaccin contre le HIV découvert par un laboratoire qui n'a pas de capacités de productions suffisantes ou qui vendrait le médicament à un prix exorbitant ;

- « Les droits conférés par le brevet ne s'étendent pas aux actes accomplis à titre expérimental qui portent sur l'objet de l'invention brevetée »<sup>20</sup>. On peut ainsi conclure que des essais cliniques portant sur un médicament toujours protégé pourront être menés ;
- Cette restriction est élargie « A la préparation de médicaments faite extemporanément et par unité dans les officines de pharmacie, sur ordonnance médicale, ni aux actes concernant les médicaments ainsi préparés »<sup>21</sup>. Une préparation magistrale ne peut ainsi pas être brevetée, condition nécessaire à un accès équitable des soins sur le territoire ;
- De même, les « études et essais requis en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament, ainsi qu'aux actes nécessaires à leur réalisation et à l'obtention de l'autorisation »<sup>22</sup> font partie des exceptions ;
- Enfin, comme il figure dans l'article 3 bis de l'accord cadre entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament du 5 décembre 2012 : « Le titulaire des droits de propriété intellectuelle d'une spécialité de référence peut, dans le respect des dispositions du Code de la propriété intellectuelle, accorder, préalablement à l'expiration de ces droits, à un établissement pharmaceutique dûment autorisé et agissant comme sous-traitant au sens du chapitre 7 des Bonnes pratiques de fabrication prévues à l'article L.5121-5 du CSP, les droits suivants :

---

<sup>19</sup> Article L. 613-16 CPI

<sup>20</sup> Article L. 613-5 CPI

<sup>21</sup> Article L. 613-5 CPI

<sup>22</sup> Article L. 613-5 CPI

« - acquérir la matière première en quantité suffisante et plus généralement réaliser les actes préalables nécessaires et indispensables à la fabrication au sens de l'alinéa suivant ;

- fabriquer, une spécialité générique, telle que définie au 5° de l'article L.5121-1 du Code de la santé publique, de la spécialité princeps considérée, pour le compte d'un établissement pharmaceutique autorisé à exploiter l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité générique correspondante ;

- libérer, 48 heures avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle du titulaire des droits de la spécialité princeps, les lots de la spécialité générique ainsi fabriquée aux seules fins de stockage et à l'exclusion de tout autre acte, seul ou conjointement avec l'établissement pharmaceutique exploitant la spécialité générique, pouvant tendre à la commercialisation ou à la délivrance du médicament générique. Les lots ainsi libérés ne pourront être livrés que postérieurement à l'expiration des droits de propriété intellectuelle relatifs à la spécialité de référence. Le sous-traitant se porte garant, auprès du titulaire des droits de la spécialité de référence, de ce que l'établissement pharmaceutique exploitant la spécialité générique s'abstiendra de tous actes afférents à la commercialisation ou à la délivrance ainsi définis. Les autorisations données par les titulaires des droits en application du présent article donnent lieu à crédits de remises dont le montant, qui dépend de la portée des autorisations, est fixé d'un commun accord entre l'entreprise et le CEPS.» (8).

Cette mesure fut prise afin de maintenir en Europe des établissements de sous-traitance de médicaments génériques (9). De plus, les laboratoires faisant appel à cette disposition se voient accorder des crédits de remise, mesure incitative prise par le gouvernement dont l'ampleur n'a pas été révélée au public (10). On peut citer par exemple le laboratoire Eli Lilly qui a signé un contrat de licence en 2010 avec le façonnier Delpharm concernant le médicament Zyprexa® (24).

Par ailleurs, le code de la santé publique stipule que : « Pour une spécialité générique définie au 5° de l'article L. 5121-1, l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle qui s'attachent à la spécialité de référence concernée. Le demandeur de cette autorisation informe le titulaire de ces droits concomitamment au dépôt de la demande.

Lorsque l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a délivré une autorisation de mise sur le marché d'une spécialité générique, elle en informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence.

Le directeur général de l'agence procède à l'inscription de la spécialité générique dans le répertoire des groupes génériques au terme d'un délai de soixante jours, après avoir informé de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché de celle-ci le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence. Toutefois, la commercialisation de cette spécialité générique ne peut intervenir qu'après l'expiration des droits de propriété intellectuelle, sauf accord du titulaire de ces droits.

Préalablement à cette commercialisation, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité générique informe le directeur général de l'agence des indications, formes pharmaceutiques et dosages de la spécialité de référence pour lesquels les droits de propriété intellectuelle n'ont pas expiré.

Aux seules fins d'en garantir la publicité, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé tient disponible au public la liste des titres de propriété intellectuelle attachés à une spécialité de référence si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de cette spécialité la lui a communiquée à cet effet. Le laboratoire est seul responsable de l'exactitude des informations fournies. »<sup>23</sup>

Enfin, une harmonisation existe également au niveau des pays membres de l'OCDE, grâce au TRIP (Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights) dont est responsable l'OMC. L'article 28 notamment, reprend les principes édictés en France en interdisant de « fabriquer, utiliser, offrir à la vente, vendre ou importer » des médicaments protégés par un brevet. De plus, la durée du brevet est harmonisée à 20 ans (11).

La durée effective de protection commerciale est néanmoins largement moindre du fait du temps nécessaire afin de réaliser les études cliniques et les dossiers administratifs (6). Ainsi, il a été créé le certificat complémentaire de protection (CCP). La première version de la loi 90-510 du 25 juin 1990 stipule que « Il est inséré, après le quatrième alinéa (3o) de l'article 3 de la loi no 68-1 du 2 janvier 1968 sur les brevets d'invention, un alinéa ainsi rédigé. Les certificats complémentaires de protection,

---

<sup>23</sup> Article L. 5121-10 CSP

rattachés à un brevet dans les conditions prévues à l'article 3 bis, prenant effet au terme légal du brevet auquel ils se rattachent pour une durée ne pouvant excéder sept ans à compter de ce terme et dix-sept ans à compter de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à ce même article ».

Le 18 juin 1992, le règlement 1768/92 du Conseil des communautés européennes modifie la durée du CPP afin de remédier aux disparités des régimes nationaux. Ainsi, l'article 13 stipule que « Le certificat produit effet au terme légal du brevet de base pour une durée égale à la durée écoulée entre la date du dépôt de la demande du brevet de base et la date de la première autorisation de mise sur le marché dans la communauté, réduite d'une période de cinq ans » et que « la durée du certificat ne peut être supérieure à 5 ans à compter de la date à laquelle il produit effet » (7). Les médicaments sont donc protégés au maximum jusqu'à 15 ans après la délivrance de leur AMM.

De plus, un générique « ne peut être commercialisé qu'à l'expiration d'une période de 10 ans suivant l'autorisation initiale de mise sur le marché de la spécialité de référence » (7).

Une période d'un an d'exclusivité supplémentaire peut être accordée (en plus des 10 années) si pendant les 8 premières années, le laboratoire exploitant le principe a obtenu une AMM portant sur une nouvelle indication thérapeutique et dont l'apport clinique est avéré par rapport aux traitements déjà existants (6).

Nous avons donc défini l'intervalle de temps durant lequel un médicament bénéficiera d'une exclusivité et donc d'aucune concurrence de générique (mis à part quelques cas particuliers comme le cas de la licence d'office) : on peut estimer qu'il se situe au minimum 10 ans et au maximum 15 ans après l'obtention de son AMM.

## ***B - La protection des données***

Pendant les 8 années qui suivent l'obtention de l'AMM d'un médicament, les données concernant la molécule brevetée sont confidentielles. Une fois cette période écoulée, et sans attendre les 10 ans de protection du brevet d'invention, les laboratoires souhaitant commercialiser un médicament générique ont accès aux informations concernant la molécule, en vue de l'obtention d'une AMM mais n'ont pas le droit de commercialiser le médicament générique correspondant (6). Ils peuvent en revanche déposer un dossier d'AMM au bout de ces 8 années. Cette mesure prise afin que les

laboratoires génériques puissent commercialiser leurs copies dans les plus brefs délais est issue de la directive 2001/83/CE de la Commission européenne.

### ***C - La protection des dessins et modèles***

Le CPI stipule que: « Peut être protégée à titre de dessin ou modèle, l'apparence d'un produit, ou d'une partie de produit caractérisée en particulier par ses lignes, ses contours, ses couleurs, sa forme, sa texture ou ses matériaux. Ces caractéristiques peuvent être celles du produit lui même ou de son ornementation »<sup>24</sup>.

De plus, « Est regardé comme produit tout objet industriel ou artisanal, notamment les pièces conçues pour être assemblées en un produit complexe, les emballages, les présentations, les symboles graphiques et les caractères typographiques à l'exclusion toutefois des programmes d'ordinateur »<sup>25</sup>. Les médicaments, produits industriels, répondent à la définition de « produits » de l'article sus cité et bénéficient donc d'une protection sur la base des dessins et modèles.

En outre, « Seul peut être protégé le dessin ou modèle qui est nouveau et présente un caractère propre »<sup>26</sup>.

Deux critères sont ainsi nécessaires pour l'obtention de cette protection :

- la nouveauté : les caractéristiques du changement par rapport aux modèles antérieurs doivent être significatives<sup>27</sup> ;
- Le caractère propre : on ne doit pas trop s'inspirer de formes similaires déjà existantes, jugé par l'impression visuelle générale<sup>28</sup>.

Ces deux conditions réunies permettent ainsi d'exclure du champ de la protection les copies serviles et imitations.

Enfin, le CPI stipule que : « N'est pas susceptible de protection : l'apparence dont les caractéristiques sont exclusivement imposées par la fonction technique du produit »<sup>29</sup>.

---

<sup>24</sup> Article L. 511-1 CPI

<sup>25</sup> Article L. 511-1 CPI

<sup>26</sup> Article L. 511-2 CPI

<sup>27</sup> Article L. 511-3 CPI

<sup>28</sup> Article L. 511-4 CPI

<sup>29</sup> Article L. 511-8 CPI

La forme galénique d'un médicament peut ainsi être protégée dans la mesure où elle n'est pas exclusivement dictée par des caractéristiques fonctionnelles et si elle remplit les conditions de nouveauté et de caractère propre.

La demande d'enregistrement est réalisée au près de l'INPI<sup>30</sup> et « l'enregistrement produit ses effets à compter de la date de dépôt de la demande, pour une période de cinq ans, qui peut être prorogée par période de cinq ans jusqu'à un maximum de vingt-cinq ans »<sup>31</sup>.

Enfin, le CSP rajoute que : « Le titulaire d'un droit de propriété intellectuelle protégeant l'apparence et la texture des formes pharmaceutiques orales d'une spécialité de référence au sens de l'article L. 5121-1 ne peut interdire que les formes pharmaceutiques orales d'une spécialité générique susceptible d'être substituée à cette spécialité en application de l'article L. 5125-23 présentent une apparence et une texture identiques ou similaires »<sup>32</sup>. Cet article issu d'une loi de 2011 (11) est également un signe fort de la volonté du gouvernement de favoriser l'usage des génériques. En effet, un laboratoire générique pourra dorénavant copier l'apparence d'un médicament princeps sans risquer d'aller à l'encontre du droit de la propriété intellectuelle.

#### ***D - La protection des marques***

Une marque est définie comme suit : « La marque de fabrique, de commerce ou de service est un signe susceptible de représentation graphique servant à distinguer les produits ou services d'une personne physique ou morale.

Peuvent notamment constituer un tel signe :

- a) Les dénominations sous toutes les formes telles que : [...]
- b) Les signes sonores tels que : sons phrases musicales ;
- c) Les signes figuratifs tels que : dessins, étiquettes, cachet, lisière, relief, hologrammes, logos, images de synthèse ; les formes, notamment celle du produit ou de son

---

<sup>30</sup> Article L. 512-1 CPI

<sup>31</sup> Article L. 513-1 CPI

<sup>32</sup> Article L. 5121-10 CSP

conditionnement ou celles caractérisant un service ; les dispositions, combinaisons ou nuances de couleurs ». <sup>33</sup>

Ainsi, dans le cadre pharmaceutique, un laboratoire pourra protéger plusieurs éléments :

- le nom commercial de son médicament ;
- le conditionnement de son médicament ;
- la forme de son médicament.

De la même manière que vu à l'article L. 511-8 1° (exception concernant l'obtention de la protection des dessins et modèles quant à l'apparence imposée par des critères purement techniques), une exception concernant la forme du médicament est prévue : « Le caractère distinctif d'un signe de nature à constituer une marque s'apprécie à l'égard des produits ou services désignés. Sont dépourvus de ce caractère distinctif :

- a) [...]
- b) [...]
- c) Les signes constitués exclusivement par la forme imposée par la nature ou la fonction du produit, ou conférant à ce dernier sa valeur substantielle [...] » <sup>34</sup>.

On rappellera brièvement les trois conditions nécessaires pour la validité d'une marque :

- la marque doit être licite : non frauduleuse ou déceptive, non contraire aux bonnes mœurs ou à l'ordre public <sup>35</sup> ;
- la marque doit être disponible : c'est à dire libre de droit <sup>36</sup> ;
- la marque doit être distinctive : l'article L. 711-2 partiellement sus cité regroupe les caractères qui déchoient une marque de son caractère distinctif.

A noter que « l'enregistrement produit ses effets à compter de la date de dépôt de la demande pour une période de dix ans indéfiniment renouvelable. » <sup>37</sup>.

---

<sup>33</sup> Article L.711-1 CPI

<sup>34</sup> Article L. 711-2 CPI

<sup>35</sup> Article L. 711-3 CPI

<sup>36</sup> Article L. 711-4 CPI

<sup>37</sup> Article L. 712-1 CPI

Une marque est donc protégée ad vitam aeternam au vu des articles précédemment cités ce qui empêche tout générique de reprendre une dénomination précédemment existante (exception faite du laboratoire exploitant la molécule qui pourra alors nommer le générique « Nom commercial Gé » comme vu dans la partie précédente).

Enfin on pourra signaler la présence dans le CPI de dispositions particulières concernant les professionnels de santé notamment en matière de substitution (que nous étudierons en profondeur par la suite): « Est puni de trois ans d'emprisonnement et de 300 000€ d'amende le fait pour toute personne de :

- a) [...]
- b) [...]
- c) De reproduire, d'imiter, d'utiliser, d'apposer, de supprimer, de modifier une marque, une marque collective ou une marque collective de certification en violation des droits conférés par son enregistrement et des interdictions qui découlent de celui-ci. L'infraction, prévue dans les conditions prévues au présent c, n'est pas constituée lorsqu'un logiciel d'aide à la prescription permet, si le prescripteur le décide, de prescrire en dénomination commune internationale, selon les règles de bonne pratique prévues à l'article L. 161-38 du code de la sécurité sociale
- d) De sciemment livrer un produit ou fournir un service autre que celui qui lui est demandé sous une marque enregistrée. L'infraction, dans les conditions prévues au d, n'est pas constituée en cas d'exercice par un pharmacien de la faculté de substitution prévue à l'article L. 5125-23 du code de la santé publique. »<sup>38</sup>

La protection commerciale, des données, des dessins et modèles et enfin des marques permet aux laboratoires pharmaceutiques de jouir d'une très large protection de leurs médicaments. Cela est en grande partie dû aux coûts de recherche et développement et au temps nécessaires à l'obtention de l'AMM (annexe 1 et 2). Un délai important de monopole d'exploitation semble donc (et cela malgré la tendance actuelle) pousser les industries vers le recherche et développement, essentielle à la santé publique en France. Néanmoins, on notera les dispositions précédemment citées prises par le gouvernement français afin d'encourager une entrée plus rapide sur le marché des médicaments génériques : disparition de protection de la texture et de l'apparence

---

<sup>38</sup> Article L. 716-10 CPI

pour la commercialisation des génériques, de la protection d'une molécule sur la base d'une nouvelle indication thérapeutique et mise en place de mesure favorisant l'échange d'information entre la laboratoire du princeps et générique avant l'expiration du brevet.

Ce paragraphe met en évidence la difficulté de l'équilibre entre respect des règles de propriété intellectuelle et contraintes économiques :

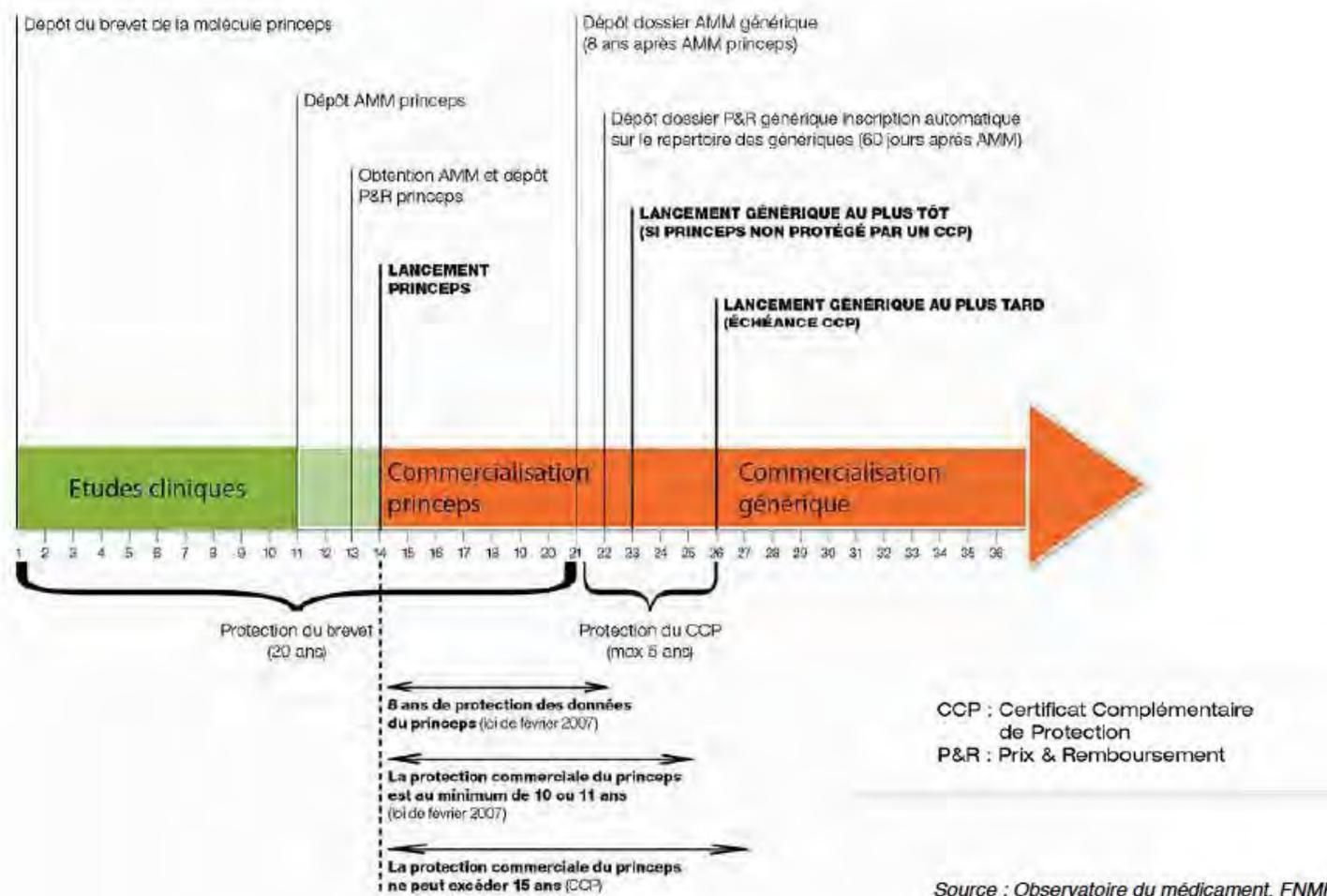
- pour répondre aux objectifs économiques de l'Assurance maladie, des dispositifs dérogatoires aux règles de propriété intellectuelle doivent être mis en place ;
- pour répondre aux objectifs économiques de l'industrie, il faut prolonger la durée de protection de propriété intellectuelle afin de retarder la mise sur le marché des génériques.

**Résumé des caractéristiques des différentes protections s'appliquant aux médicaments**

	<b>Nature de la protection</b>	<b>Durée de la protection</b>	<b>Conditions</b>	<b>Exceptions</b>
<b>Protection commerciale</b>	Inventions nouvelles Indications	20 ans à compter du dépôt du brevet (découverte de la molécule)	Nouveauté Inventivité Applicabilité	Licence d'office Essais cliniques Préparations officinales Sous traitants
<b>Protection des données</b>	Données relatives à une molécule brevetée	8 ans (+1 an) à compter de l'AMM	Accès aux informations 2 ans avant l'expiration du brevet (10 ans)	
<b>Protection des dessins</b>	Apparence du produit (forme galénique...)	5 ans renouvelables jusqu'à 25 ans, à compter de la date du dépôt	Nouveauté Caractère propre	Apparence et texture Forme dictée par fonction technique
<b>Protection des marques</b>	Nom commercial Conditionnement Forme	10 ans à compter du dépôt, indéfiniment renouvelable	Licite Disponible Distinctive	Forme dictée par nature ou fonction technique

**Figure 4 :** schéma récapitulatif du cycle administratif de vie des médicaments

**Schéma récapitulatif du cycle administratif de vie des médicaments**



### **III - Autorisation de mise sur le marché**

#### ***A - Procédures et format***

##### 1) Rappels des différentes procédures d'obtention d'AMM

Comme tous les médicaments, les génériques doivent bénéficier d'une AMM afin de pouvoir être commercialisés. Ces dépôts de demandes peuvent être effectués de façon centralisée (AMM valable dans tout les pays de l'Union européenne) ou dans un seul pays (si la démarche s'arrête là, le médicament n'aura obtenu l'AMM que pour ce pays). Quatre procédures différentes sont ainsi possibles (34) :

- nationale : le dépôt est réalisé auprès de l'ANSM pour une obtention de l'AMM française. Le médicament obtient l'AMM uniquement pour la France ;
- centralisée : dans un premier temps, on a une évaluation du médicament par le CHMP (Comitee for Human Medicinal Product ou « comité pour les médicaments à usage humain » en français) de l'EMA qui donne un avis favorable ou non. Par la suite, la Commission européenne basée à Bruxelles décide d'octroyer ou pas une AMM valable dans tous les pays européens. Quelque soit le pays, les médicaments auront le même nom, le même RCP, la même notice et le même étiquetage. Il est important de noter que cette procédure est obligatoire pour les médicaments orphelins, les médicaments issus des biotechnologies, ainsi que les nouvelles substances dans le cadre du traitement du cancer, SIDA, maladies neuro-dégénératives ou diabète<sup>39</sup> ;
- reconnaissance mutuelle : dans ce cas, une AMM a été octroyée dans un pays de référence et va faire l'objet d'une extension à d'autres pays choisis par le laboratoire pharmaceutique. Cette procédure est obligatoire si l'AMM est déjà octroyée dans un état membre et que le médicament doit être commercialisé dans plus d'un état membre ;
- décentralisée : dans cette procédure, aucune AMM n'a été initialement obtenue et un

---

<sup>39</sup> Règlement N° 726/2004 du parlement européen

dossier est déposé dans plusieurs état membre dont l'un agit comme de pays de référence pour l'obtention de l'AMM.

L'annexe 4 nous montre l'évolution entre 2008 et 2011 de la répartition entre chaque type de procédure. Pour les procédures centralisées, les obtentions d'AMM entre médicaments génériques et princeps ne sont pas distinguées mais il convient de noter que les médicaments génériques représentent environ 75% des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (37).

## 2) Format des dossiers de demande d'AMM

Le format des demandes d'AMM est uniformisé au format CTD (Common Technical Document) et comprend cinq modules (35) :

- données administratives ;
- résumé du dossier ;
- données chimiques et pharmaceutiques (module qualité) ;
- données toxicologiques (module sécurité) ;
- données cliniques (module efficacité).

Le premier module regroupe des données administratives tel que le nom du demandeur de l'AMM, sa domiciliation, les indications thérapeutiques, effets indésirables etc.

Le module 2 quant à lui est un résumé des modules 3, 4 et 5 et par conséquent nous ne l'aborderons pas.

Le module 3 constitue le dossier pharmaceutique du médicament et contient les tests nécessaires à réaliser sur la substance active d'une part et sur le produit fini d'autre part. C'est le module qualité du CTD.

Le module 4 contient les données non-cliniques (précliniques) du médicament avec notamment les données toxicologiques, pharmacologiques et pharmacocinétiques. C'est le module sécurité du CTD.

Le module 5 contient les données des études cliniques du médicament. C'est le module efficacité du CTD.

## ***B – Spécificités des médicaments génériques***

Pour les médicaments génériques les exigences nécessaires afin d'obtenir un droit de commercialisation sont élevées. Le format uniformisé CTD reste le même que pour les princeps ainsi que les modules 1, 2 et 3 de ce même document. Les modules 4 et 5 sont quant à eux fortement allégés, sans essais cliniques à réaliser. Cette disposition semble évidente quant à la définition des génériques, copie des princeps et donc ayant le même mécanisme d'action. Néanmoins, les modalités restent contraignantes en demandant aux médicaments génériques de démontrer et cela selon des critères très précis leur bioéquivalence ou encore en s'assurant que les taux d'impureté soient similaires.

### 1) Le module 3

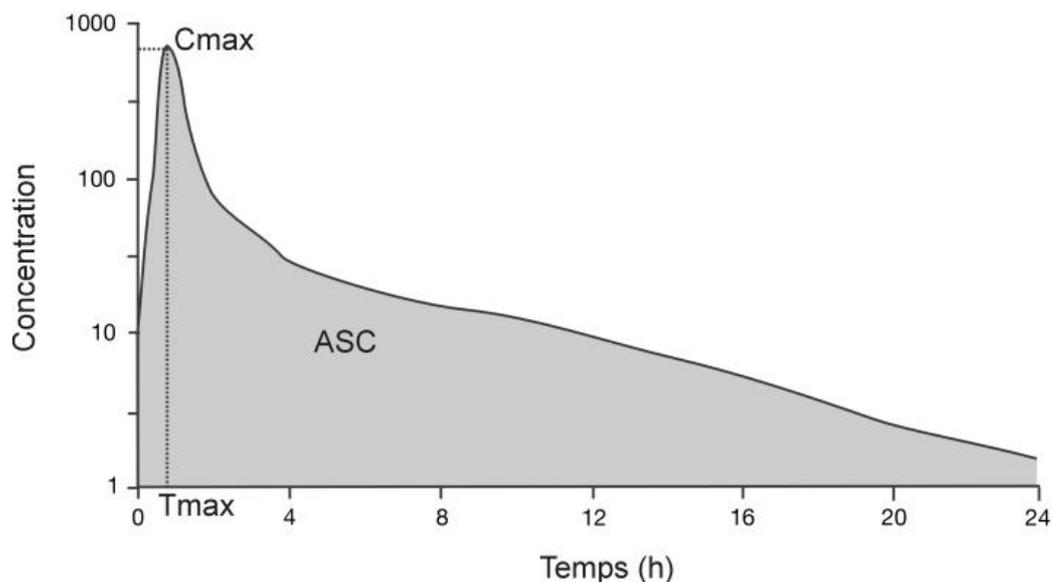
Dans le module 3, la similarité entre le princeps et le générique doit être documentée (37) :

- la composition en principe actif doit être similaire qualitativement et quantitativement à celle du princeps ;
- les caractéristiques physico chimiques qui pourraient influencer la biodisponibilité du médicament doivent être évaluées en profondeur et des contrôles effectués ;
- des études de similarité doivent être effectuées comme par exemple des études comparatives des profils de dissolution du générique versus princeps dans différents milieux (36) ;
- certaines spécificités sont demandées pour des formes galéniques particulières. Par exemple, pour les préparations semi solides, une étude rhéologique sera effectuée ;
- dans tous les cas, le laboratoire générique doit démontrer que le profil des impuretés présentes dans son produit est similaire à celui du princeps. Dans le cas contraire, il devra justifier la présence de toute nouvelle impureté ou de toute impureté déjà présente mais en quantité supérieure.

## 2) Les modules 4 et 5

Pour les modules 4 et 5, le demandeur peut utiliser les données fournies par le laboratoire princeps si une bioéquivalence entre les deux médicaments a été établie (36). Cette bioéquivalence définie comme l'équivalence des disponibilités va donc être jugée suite à l'administration par la même voie de la même quantité de substance active. Les deux principaux paramètres étudiés lors d'une étude de biodisponibilité sont la concentration maximale de substance active dans le plasma et l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques au cours du temps.

**Figure 5 :** visualisation graphique du  $C_{max}$  et du  $T_{max}$



Lors des études de biodisponibilité pour un médicament générique, on compare les profils pharmacocinétiques in vivo. Ainsi, le médicament princeps d'une part puis le médicament générique d'autre part sont administrés chez l'homme et on compare les  $C_{max}$  et ASC. Le nombre d'individus sera toujours au moins égal à 12. Ces individus seront sains et les tests réalisés à jeun. L'EMA détaille de façon très précise les protocoles à suivre ainsi que les paramètres exacts à évaluer. Ces bonnes pratiques sont regroupées sur le site internet de l'EMA (38). Sur ce même site internet, sont regroupées

les bonnes pratiques concernant les méthodes bio-analytiques afin de valider « correctement » les essais de bioéquivalence (39).

Ainsi, on réalise une étude de la variance avec un intervalle de confiance à 90% sur le Cmax et l'ASC. La moyenne de chacun des paramètres devra être comprise entre :

- 80% et 125% pour les médicaments qui ne sont pas à marge thérapeutique étroite
- 90% et 111,11% pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (38).

L'EMA regroupe dans ce même document les conditions d'exonération des études de bioéquivalence. C'est le cas pour des médicaments injectés par voie intraveineuse où la bioéquivalence est de 100% par définition.

#### **IV -Droit de substitution**

Les définitions des spécialités substituables et des groupes génériques ont été traitées dans la première partie de notre étude. Nous allons maintenant nous pencher sur les règles de substitution applicables au sein de cette catégorie.

Le droit à la substitution par les pharmaciens apparaît pour la première fois en France dans la loi de financement de la sécurité sociale du 23 décembre 1998, dans son article 29 : « Le pharmacien ne peut délivrer un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur, sauf en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient. Toutefois, il peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité [...] » (17). Par la suite, le décret du 11 juin 1999 donne le droit de substitution à partir de cette date aux pharmaciens (18).

Les règles de substitution sont résumées dans le CSP. Le pharmacien peut ainsi<sup>40</sup> :

- délivrer une spécialité du groupe générique si le médicament est prescrit en DCI ;
- délivrer à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le médecin n'ait pas apposé à la main la mention « Non substituable »<sup>41</sup> ;
- dans les deux cas ci-dessus, le pharmacien devra noter le nom de la spécialité effectivement délivrée ;

---

<sup>40</sup> Article L. 5125-23 CSP

<sup>41</sup> Article R. 5125-54 CSP

- on notera que pour les traitements supérieurs ou égaux à trois mois et lorsqu'ils existent, le pharmacien doit délivrer ces conditionnements ;
- le pharmacien doit recueillir le consentement oral du patient concernant la substitution (20).

De plus le CSS stipule que « la délivrance de cette spécialité ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à la dépense qu'aurait entraînée la délivrance de la spécialité générique la plus chère du même groupe. »<sup>42</sup>.

Depuis 2006, un accord national sur les génériques est signé annuellement entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) et la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France, l'Union nationale des pharmacies de France et l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine. Il contient l'objectif annuel de substitution à atteindre par les pharmaciens en ville.

**Figure 6 :** objectifs et taux réels de substitution en France par les pharmaciens depuis l'instauration de ces accords en 2006 (19)

	Objectif	Taux réel
<b>2006</b>	70,00%	70,00%
<b>2007</b>	80,00%	81,70%
<b>2008</b>	82,90%	82,00%
<b>2009</b>	82,00%	77,20%
<b>2010</b>	80,00%	78,90%
<b>2011</b>	80,00%	76,30%
<b>2012</b>	85,00%	83,70%
<b>2013</b>	85,00%	82,50%
<b>2014</b>	85,00%	82,90%
<b>2015</b>	85,00%	

On note pour la première fois en 2011 puis en 2013 une baisse du taux de substitution. L'UNCAM semble vouloir pourtant continuer la croissance de la

---

<sup>42</sup> Article L. 612-16 CSS

pénétration des génériques en fixant un objectif pour 2012 de 85% en croissance de 5 points par rapport à 2011. Cet objectif de 85% a été maintenu constant pendant 4 années consécutives jusqu'à 2015.

## **V – Remboursement et prix**

### ***A – Evaluation par la commission de la transparence de la HAS***

La Commission de la transparence de la HAS a notamment pour mission « de donner un avis aux ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale sur la prise en charge des médicaments (par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital), notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) qui prend en compte la gravité de la pathologie, l'efficacité et les effets indésirables du médicament, et sa place dans la stratégie thérapeutique, ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles » (23).

Le SMR va déterminer l'inscription ou non sur la liste des médicaments remboursables en ville et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités ainsi que les taux de remboursement. Ainsi, plusieurs taux de remboursements sont définis pour les médicaments<sup>43</sup>.

De plus, le CSS précise que :

« L'inscription et le renouvellement de l'inscription des médicaments sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17, ainsi que la modification des conditions d'inscription, sont prononcés après avis de la commission mentionnée à l'article R. 163-15, à l'exception des spécialités génériques définies au 5° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, lorsque les spécialités de référence appartenant aux mêmes groupes génériques figurent sur ladite liste, et à l'exception des spécialités bénéficiant d'une autorisation d'importation parallèle lorsque la spécialité correspondante disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France figure sur cette liste. »<sup>44</sup>

On notera donc que pour une spécialité, l'inscription sur la liste ainsi que la demande de remboursement font l'objet d'une demande auprès de la Commission de la

---

<sup>43</sup> Article R. 322-1 CSS

<sup>44</sup> Article R. 163-3 CSS

transparence. En revanche, pour les médicaments génériques, la demande de remboursement ne requiert pas d'évaluation.

**Figure 7 :** taux de remboursement des médicaments par l'Assurance maladie corrélé au SMR des médicaments

SMR	Pathologie grave	Pathologie sans caractère de gravité
Majeur ou important	65%	30%
Modéré	30%	30%
Faible	15%	15%
Insuffisant	0%	0%

En plus, un taux de remboursement de 100 % est appliqué pour les médicaments reconnus comme irremplaçables et coûteux.

Les taux de remboursement sont fixés par décision de l'UNCAM. Ces décisions devront par la suite être confirmée par le ministre de la santé et fera l'objet d'une publication au Journal Officiel.

Comme stipulé dans le CSS, « L'inscription et le renouvellement de l'inscription des médicaments sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17, ainsi que la modification des conditions d'inscription, sont prononcés après avis de la commission mentionnée à l'article R. 163-15, à l'exception des spécialités génériques définies au 5° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique »<sup>45</sup>.

Les médicaments génériques n'ont donc pas besoin de déposer de dossier de transparence. Cela semble logique car ce sont des copies de princeps qui sont déjà passés par la commission de transparence. L'UNCAM décide simplement d'inscrire ou non les médicaments génériques sur la liste des spécialités remboursées comme cité ci-dessus ainsi que leurs taux de remboursement. Ce dernier sera le même que la spécialité de référence car par définition, le SMR d'un médicament princeps et de son générique sont identiques.

---

<sup>45</sup> Article R. 163-4 CSS

## ***B – Fixation du prix***

### 1) Prix des génériques en ville

La détermination du prix de vente des médicaments remboursables par l'assurance maladie est faite par le CEPS. Pour cela, ce dernier établit des conventions avec les entreprises de l'industrie pharmaceutique ; ces conventions doivent elles mêmes s'inscrire au sein des accords cadre signés entre le LEEM et le CEPS. Pour mémoire, le dernier accord cadre date du 5 décembre 2012 (les accords cadres sont renégociés tous les quatre ans). A défaut d'accord, le CEPS peut déterminer de façon unilatérale le prix du médicament (26).

Comme stipulé dans le CSS, « la fixation de ce prix tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament, le cas échéant des résultats de l'évaluation médico-économique, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament. »<sup>46</sup>

Pour rappel, l'ASMR est évalué par la commission de la transparence de la HAS et s'échelonne sur cinq niveaux (majeur, important, modéré, mineur, absence de progrès). Il mesure les bénéfices apportés par un nouveau médicament par rapport aux médicaments existants, en termes d'amélioration d'efficacité ou de réduction des effets indésirables.

La détermination de l'ASMR tient compte (27) :

- des thérapeutiques déjà disponibles : définition d'un comparateur correspondant au meilleur médicament existant pour cette indication et du niveau de besoin de nouvelles thérapeutiques pour cette indication ;
- des comparaisons entre le nouveau médicament et le comparateur (efficacité et tolérance).

Des clauses de fixation des prix peuvent être rajoutées dans certains cas (29) :

- lorsque le coût du traitement journalier ne peut être précisément déterminé qu'après usage effectif du médicament ;
- lorsque le prix et les volumes de vente probables sont tels qu'une diminution des prix

---

<sup>46</sup> Article L. 612-16 CSS

est préférable à un moment donné ;

- lorsque l'on veut s'assurer que le volume de vente d'un médicament reste raisonnable (au vu de son apport médical).

D'autres diminutions de prix des princeps peuvent intervenir lors de (29) :

- renouvellement d'inscription : par exemple, apparition durant les quatre dernières années de médicaments moins chers et plus efficaces ;
- lors de la commercialisation des premiers génériques : diminution du prix de 15% généralement (des exceptions peuvent être envisagés quand le coût de fabrication du princeps est élevé) ;
- en cas de modification des données épidémiologiques ou scientifiques qui ont été utilisés lors des conventions CEPS – entreprises pharmaceutiques ;
- baisse de tarif par les entreprises dans un but compétitif.

On a ainsi déterminé le mécanisme de fixation de prix des médicaments princeps qui va directement impacter le prix des médicaments génériques. En effet, le prix des médicaments générique est régulé grâce à une décote par rapport au prix du princeps. Cette décote a suivi l'évolution suivante (28) :

- janvier 2002 : -30%
- janvier 2006 : -40%
- janvier 2009 : -50%
- janvier 2010 : -55%
- janvier 2012 : -60%

Il est important de souligner que seul les nouveaux médicaments génériques sont soumis à cette décote. Ainsi, un générique ayant obtenu une AMM en 2008 et dont le princeps est vendu 100€ devra être vendu au maximum 60€ et cela même en 2009.

De plus, au bout de 18 mois de commercialisation des premiers génériques le prix du princeps est baissé de 12,5% et ceux des génériques de 7% à moins que le groupe générique ait été placé sous TFR. On notera que cette décote supplémentaire soumise aux génériques n'aura lieu qu'en cas d'offre générique importante (29).

Néanmoins des dispositions spéciales concernant la décote peuvent être prises par le CEPS dans les cas suivants (29) :

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

Au final, au vu des nombreuses règles et exceptions le CEPS ne tolérera pas une différence de prix inférieure à 10% entre le médicament générique et le princeps (29).

En règle générale, la part du prix des médicaments prise en charge par l'assurance maladie n'a pas à être payée par le patient à l'officine. Le pharmacien se verra lui-même payer ce montant par les caisses d'assurance maladie.

En revanche, certaines dispositions s'appliquent lorsque qu'un patient décide de ne pas accepter la substitution (26) :

- le patient devra faire l'avance des frais précédemment cités et se verra lui-même directement remboursé par l'assurance maladie ;
- pour que ce remboursement ait lieu, l'assuré devra envoyer par papier la fiche de soins et l'ordonnance à de sa caisse d'assurance (pas de support informatique dans ce cas) ;
- la mention refus de substitution est apposée sur la fiche de soin papier.

Il est important de noter que ces règles ne s'appliquent pas si (26) :

- le médicament figure dans un groupe générique soumis au TFR ;
- le prix du générique est supérieur ou égal à celui du princeps ;
- la mention « Non substituable » a été apposée par le médecin sur l'ordonnance.

## 2) Marges

- Les marges aval

La logistique du système du médicament en France fait intervenir différents acteurs :

- les laboratoires pharmaceutiques qui commercialisent et produisent les médicaments ;
- les grossistes répartiteurs qui achètent les médicaments aux laboratoires pharmaceutiques et les vendent aux officines ;
- les officines qui vendent les médicaments aux patients.

Le prix final d'un médicament (prix public TTC ou PPTC) est ainsi déterminé par cette chaîne. Ce dernier est donc la somme du prix du laboratoire (prix fabricant hors taxe ou PFHT), de la marge du grossiste, de la marge du pharmacien et de la TVA (taxe sur la valeur ajoutée). La TVA est de 2,1% pour les médicaments remboursables et 10% pour les médicaments non remboursables (depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2014).

Le 1<sup>er</sup> janvier 2012, les marges des grossistes ont changé. Il n'existe maintenant plus que deux cas de figure (30) :

- $0\text{€} \leq \text{PFHT} \leq 450\text{€}$  : la marge grossiste est de 6,68% avec un minimum de 0,30€ ;
- $\text{PFHT} > 450\text{€}$  : la marge grossiste est de 0% ;

La marge des pharmaciens quant à elle suit un barème défini par cinq tranches comme suit (31) :

- $0\text{€} \leq \text{PFHT} \leq 0,82\text{€}$  : la marge est de 0% ;
- $0,83\text{€} \leq \text{PFHT} \leq 1,91\text{€}$  : la marge est de 25,5% ;
- $1,92\text{€} \leq \text{PFHT} \leq 22,90\text{€}$  : la marge est de 25,5% ;
- $22,91\text{€} \leq \text{PFHT} \leq 150,00\text{€}$  : la marge est de 8,5% ;
- $150,01\text{€} \leq \text{PFHT} \leq 1500,00\text{€}$  : la marge est de 6% ;
- $\text{PFHT} > 1500,00\text{€}$  : la marge est de 0% ;
- à cette marge et pour chaque tranche un supplément de 0,80€ par boîte est attribué.

Il est important de stipuler qu'un dégrèvement s'applique sur cette marge. Ainsi, prenons l'exemple d'une boîte de médicament donc le PFHT est de 200 €.

Marge =  $(22,90 - 0,82) \times 25,50\% + (150 - 22,90) \times 8,50\% + (200 - 150) \times 6\% + 0,80 = 20,23\text{€}$

Or, « Pour les spécialités génériques figurant dans un groupe non soumis au tarif forfaitaire de responsabilité et par dérogation au I, la marge qui s'applique, pour le pharmacien d'officine est égale à la marge résultant des dispositions du I applicable à la spécialité de référence appartenant au même groupe générique lorsque celle-ci figure sur la liste prévue à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale. Toutefois, lorsque les contenances de conditionnements ou les dosages de ces deux spécialités sont différents, la marge qui s'applique à la spécialité générique est alignée sur la marge qui

serait obtenue par la spécialité de référence pour une contenance de conditionnement ou un dosage identique à celle de la spécialité générique » (32).

Le pharmacien obtient donc la même marge qu'il délivre un générique ou son princeps puisque dans les deux cas, son calcul se base sur le PFHT du princeps. La marge est simplement proportionnelle à la contenance des conditionnements. Cette mesure n'est pas valable lorsque le groupe générique est soumis à un TFR.

En contrepartie de ces dispositifs les pharmaciens s'engagent à « garantir la pérennité de l'efficacité de la dispensation en favorisant le développement des médicaments génériques [...] ainsi que la progression de la délivrance des conditionnements trimestriels, en conformité avec la prescription, pour atteindre un taux de pénétration de 55% » (33).

- Les marges amont

Avant la LFSS pour 2014 « Les remises, ristournes et avantages commerciaux et financiers assimilés de toute nature, y compris les rémunérations de services prévues à l'article L. 441-7 du code de commerce, consentis par tout fournisseur des officines en spécialités pharmaceutiques remboursables ne peuvent excéder par année civile et par ligne de produits, pour chaque officine, 2,5 % du prix fabricant hors taxes de ces spécialités. Ce plafond est porté à 17 % pour les spécialités génériques définies au 5° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique. Pour les spécialités non génériques soumises à un tarif forfaitaire de responsabilité, le plafond est égal à 17 % du prix fabricant hors taxes correspondant à ce tarif forfaitaire de responsabilité. »<sup>47</sup>

Il existait donc deux catégories de remises et ristournes :

- 17% (au maximum) pour les génériques ou les non génériques soumis au TFR
- 2,5% (au maximum) pour les spécialités non soumises au TFR.

La LFSS de 2014 stipule que pour les médicaments génériques, les médicaments princeps au prix des génériques et les médicaments princeps soumis au TFR le plafond des remises est « fixé par arrêté des ministres chargé de la santé, de la sécurité sociale,

---

<sup>47</sup> Art. L. 138-9 du CSS

de l'économie et du budget, dans la limite de 50% du prix fabricant hors taxe ». Les précédents plafonds sont maintenus en attendant l'adoption des arrêtés sus cités (122).

On pourra également préciser que les remises octroyées aux pharmaciens comprennent depuis la LFSS de 2014 l'ensemble des « ristournes et avantages commerciaux et financiers assimilés de toute nature, y compris les rémunérations de service prévues à l'article L. 441-7 du code du commerce. » (180). Ainsi, la rémunération du pharmacien par le laboratoire dans le cadre de coopération commerciale est maintenant prise en compte dans les ristournes ; on pourrait par exemple penser à des études de satisfaction menées par le laboratoire.

Les règles régissant la marge des pharmaciens d'officine sont donc nombreuses et complexes. Il en ressort néanmoins une tendance claire : celle de réaliser des économies, que cela soit en encourageant la délivrance de conditionnement trimestriel ou celle de génériques en jouant sur des marges avantageuses.

### 3) Tarif forfaitaire de responsabilité (TFR)

La loi n° 2002-1487 du 20 décembre 2002 de financement de la sécurité sociale pour 2003, modifie par son article 43 l'article L. 162-16 du CSS en introduisant la notion de tarif forfaitaire de responsabilité. « Pour les médicaments figurant dans un groupe générique prévu au 5° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, la base de remboursement des frais exposés par les assurés peut être limitée à un tarif forfaitaire de responsabilité arrêté par les ministres de la santé et de la sécurité sociale après avis du Comité économique des produits de santé institué par l'article L. 162-17-3 du présent code. »<sup>48</sup>

Le CEPS va fixer un TFR associé à certains groupes générique. Ce TFR va constituer la somme qui va être remboursée au sein de chaque groupe par l'assurance maladie. On a ainsi dans un groupe générique, plusieurs médicaments ayant le même principe actif et se différenciant seulement par leurs excipients et leurs prix. Le prix du médicament soustrait du TFR constituera la somme que devra payer le patient. Tous les groupes

---

<sup>48</sup> Article L. 162-16 CSS

génériques ne sont pas soumis au TFR : la liste complète est disponible sur la site de l'assurance maladie (21).

Le TFR est calculé à partir des prix des médicaments génériques les moins chers et concerne environ 2600 spécialités (sur un peu plus de 14000 spécialités remboursables) (22).

C'est le taux de pénétration des génériques qui va réguler l'instauration d'un TFR au sein d'un groupe générique ou pas. Ainsi, en dessous d'un seuil de substitution, un TFR sera mis en place. Il existe quatre seuils (24) :

- 12 mois après l'obtention de l'AMM du générique : 60% de substitution
- 18 mois après l'obtention de l'AMM du générique : 65% de substitution
- 24 mois après l'obtention de l'AMM du générique : 70% de substitution
- 36 mois après l'obtention de l'AMM du générique : 75% de substitution

Ainsi, si l'on prend l'exemple d'un médicament dont le générique (ou les génériques) est commercialisé depuis un an et dont le taux de substitution pour le groupe générique est de seulement 50% alors un TFR sera institué.

En 2011, les génériques non soumis à un TFR constituaient 18,2% du total des génériques en France (25).

On peut donc conclure de cette première partie que le cadre réglementaire régissant les médicaments génériques en France est très strict. Ces derniers, malgré un dossier d'AMM allégé doivent faire face à des exigences scientifiques précises et à une protection de la propriété intellectuelle des princeps complexe.

Néanmoins, le marché de ville est encouragé à dispenser des médicaments génériques via de multiples mesures : création de groupes génériques, instauration de TFR, mesures en cas de refus de substitution par le patient ou encore marges similaires aux médicaments princeps pour les pharmaciens. Ces mesures incitatives ont pour but de diminuer les dépenses médicamenteuses de l'assurance maladie, les médicaments génériques ayant des obligations de décote de prix par rapport aux médicaments princeps pour lesquels un prix a déjà été négocié avec le CEPS.

Nous allons maintenant nous intéresser au marché des médicaments génériques au sein des établissements publics de santé. En effet, certaines spécificité des médicaments

génériques ne s'appliquant pas au marché hospitalier tel que le TFR rendent ce marché intéressant à étudier car moins incitatif à la généralisation des médicaments génériques.

## **PARTIE 2 : LES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES DANS LES ÉTABLISSEMENTS PUBLICS DE SANTÉ**

### **I – Définition des besoins en médicaments**

Nous allons dans cette partie étudier l'encadrement juridique relatif aux spécialités pharmaceutiques utilisées au sein des établissements de santé.

#### ***A – Encadrement juridique***

##### **1) L'agrément aux collectivités**

Le CSP stipule que « L'achat, la fourniture, la prise en charge et l'utilisation par les collectivités publiques des médicaments définis aux articles L. 5121-8, L. 5121-9-1, L. 5121-12, L. 5121-13 et L. 5121-14-1 ou bénéficiant d'une autorisation d'importation parallèle en application de l'article L. 5124-13 sont limités, dans les conditions propres à ces médicaments fixées par le décret mentionné à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale, aux produits agréés dont la liste est établie par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Cette liste précise les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge des médicaments. »<sup>49</sup>

De plus, l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités peut s'accompagner des restrictions concernant<sup>50</sup> :

- la qualification ou les compétences spécifiques requises des prescripteurs ;
- l'environnement technique ou l'organisation des soins ;
- les dispositifs de suivi à mettre en œuvre pour des patients traités.

Ainsi, la liste rassemble l'ensemble des médicaments dont l'achat et la prise en charge sont autorisés par les établissements publics de santé.

Il existe donc en France deux listes de médicaments :

---

<sup>49</sup> Article L. 5123-2 CSP

<sup>50</sup> Article L. 5123-2 CSP

- la liste des spécialités agréées aux collectivités ;
- la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

L'inscription d'un médicament à la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux entraîne son inscription de droit à la liste des spécialités agréées aux collectivités. En revanche, la réciproque n'est pas valable. De même le retrait d'un médicament de la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux n'entraîne pas automatiquement son retrait de liste des spécialités agréées aux collectivités (106).

Ainsi, la demande d'inscription aux deux listes peut-être menée de façon concomitante ; l'avis sera par la suite donné par la Commission de la transparence de la HAS.

L'agrément aux collectivités n'a pas d'échéance définie quant à la désinscription des spécialités de la liste. En revanche, nous retrouvons deux situations dans lesquelles cette échéance peut-être provoquée :

- « Lorsqu'une modification significative intervient dans les données sur lesquelles a été fondée l'inscription sur les listes ou l'une des listes prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 du présent code et à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique, notamment une extension des indications thérapeutiques, ou dans les données qui ont été prises en compte dans la fixation du prix du médicament, l'entreprise qui exploite le médicament est tenue d'en faire part au ministre chargé de la sécurité sociale et à la Haute Autorité de santé ; celui-ci en informe le ministre chargé de la santé et le comité économique des produits de santé »<sup>51</sup> ;
- « La commission mentionnée à l'article R. 163-15 peut réévaluer le service médical rendu des médicaments inscrits sur les listes, ou l'une des listes, prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 et à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique par classe pharmaco-thérapeutique ou à même visée thérapeutique, notamment lorsqu'elle propose l'inscription sur ces listes ou l'une de ces listes d'un médicament apportant une amélioration majeure du service médical rendu susceptible de modifier substantiellement les stratégies thérapeutiques antérieures »<sup>52</sup> ;

---

<sup>51</sup> Article R. 163-12 CSS

<sup>52</sup> Article R. 163-21 CSS

Une extension des indications thérapeutiques et/ou de nouvelles thérapeutiques commercialisées sont donc les deux principales raisons pouvant modifier l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités d'un médicament.

## 2) Le rôle de la commission médicale d'établissement

La loi HPST par le décret n°2006-550 du 15 mai 2006 confie à la CME certaines missions jusqu'alors gérées par la CoMédiMS. Ces missions sont décrites dans le CSP comme suit: « La commission médicale d'établissement dans les établissements publics de santé ou la conférence médicale d'établissement dans les établissements de santé privés élabore :

1° Un programme d'actions, assorti d'indicateurs de suivi, en matière de bon usage des médicaments notamment des antibiotiques et des dispositifs médicaux stériles. Ce programme contribue au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient défini par arrêté du ministre chargé de la santé. Il comprend, le cas échéant, les actions nécessaires pour mettre en œuvre les engagements fixés dans le contrat de bon usage des médicaments notamment des antibiotiques et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale;

2° Un bilan des actions d'amélioration en matière de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux stériles ;

3° La liste des médicaments et dispositifs médicaux stériles dont l'utilisation est préconisée dans l'établissement ;

4° Des préconisations en matière de prescription des dispositifs médicaux stériles et des médicaments notamment les antibiotiques. »<sup>53</sup>

On souligne par conséquent le rôle majeur de la CME, qui est responsable du choix des médicaments « recommandés » au sein de l'établissement de santé.

La composition des sous-commissions de la CME est propre à chaque établissement de santé. Néanmoins, le directeur de l'établissement ainsi que le président de la CME

---

<sup>53</sup> Article R. 6111-10 CSP

sont membres de droit. Chaque sous-commission comporte un collège d'experts désigné ou non par la CME (107).

### 3) Le cas particulier de la rétrocession et des PHMEV (patients non hospitalisés)

Dans ces deux cas, le rôle de la CME dans la définition des besoins est minimisé pour plusieurs raisons :

- dans le cas de la rétrocession, les médicaments sont délivrés par la PUI à des patients non hospitalisés, et les prescripteurs peuvent être extérieurs à l'établissement ;
- dans le cas des PHMEV, les médicaments sont prescrits par les prescripteurs de l'établissement, mais les médicaments sont délivrés en ville.

Pour la rétrocession, il est précisé que « Peuvent être inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 (*« liste des médicaments que certains établissements de santé, disposant d'une pharmacie à usage intérieur, sont autorisés à vendre au public, au détail »*), dans l'intérêt des malades non hospitalisés, les médicaments dont la vente au public par la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé se justifie par des raisons tenant notamment à des contraintes de distribution, de dispensation ou d'administration, à la sécurité de l'approvisionnement ou à la nécessité d'effectuer un suivi de leur prescription ou de leur délivrance. »<sup>54</sup>

De plus le décret n°2004-546 du 15 juin 2004 définit les critères d'ajout d'un médicament sur cette liste : « III. - Sont réputées remplir les critères définis au I et sont inscrites sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 les catégories de médicaments suivants :  
« 1° Les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au b de l'article L. 5121-12 et qui ne sont pas classés dans la catégorie de médicaments prévue au a de l'article R. 5143-5-1 ;  
« 2° Les préparations hospitalières mentionnées au 2° de l'article L. 5121-1 faisant l'objet d'une prescription initiale effectuée par un médecin répondant aux conditions prévues par l'article R. 5143-5-4 ;  
« 3° Les préparations magistrales réalisées dans un établissement de santé à la condition qu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique disponible et adaptée et que

---

<sup>54</sup> Article R. 5126-102 CSP

les préparations concernées aient fait l'objet d'une prescription initiale effectuée par un médecin répondant aux conditions prévues par l'article R. 5143-5-4 ;

« 4° Les médicaments bénéficiant d'une autorisation d'importation autre que celle mentionnée à l'article R. 5142-15-2 et qui ne sont pas classés dans la catégorie de médicaments prévue au a de l'article R. 5143-5-1.

« IV. - La liste est arrêtée par le ministre chargé de la santé après avoir recueilli, sauf urgence, l'avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. » (108)

On soulignera que seulement les médicaments déjà inscrits sur la liste des médicaments agréés aux collectivités peuvent être inscrits sur la liste des médicaments rétrocédables (123).

Certains médicaments génériques figurent sur cette liste comme le fluconazole, le témozolomide ou la gemcitabine. La liste complète de rétrocession est disponible sur le site Ameli (124).

Nous pourrions également citer sous un régime différent, les PHMEV, Prescriptions Hospitalières de Médicaments Exécutées en Ville. Les médicaments rentrant dans cette catégorie sont prescrits par l'hôpital mais délivrés dans des officines de ville.xx

Le système est donc bâti de telle façon que la Commission de la transparence de la HAS autorise ou non l'inscription d'un médicament sur la liste des médicaments pouvant être utilisés dans les établissements publics de santé. Par la suite, la CME propre à chaque établissement de santé décide quels médicaments seront recommandés au sein de l'établissement.

## ***B – Médicaments génériques et définition des besoins***

### 1) Cas général : équivalence thérapeutique

La notion d'équivalence thérapeutique peut revêtir plusieurs aspects.

Tout d'abord, sur un plan légal, comme spécifié dans la première partie, cette notion d'équivalence thérapeutique par rapport à une spécialité de référence va être lié à plusieurs critères pour un médicament générique:

- la même composition qualitative et quantitative en principe actif ;

- la même forme pharmaceutique ;
- la même biodisponibilité.

Mais cette équivalence thérapeutique n'implique pas nécessairement un médicament générique qui serait équivalent à un médicament princeps comme définie à plusieurs niveaux :

- la CNAM ;
- la HAS ;
- la CME.

La définition d'équivalence thérapeutique de la CNAM est définie comme suit dans son guide des équivalents thérapeutiques : « L'équivalent thérapeutique est un groupe qui rassemble des spécialités pharmaceutiques remboursables ayant la même fraction thérapeutique, de même D.C.I., de même dosage par unité de prise. Le groupe dit "équivalent thérapeutique" peut donc renfermer des formes pharmaceutiques différentes, des dosages différents, mais de même voie d'administration, à condition qu'elles fournissent à l'organisme la même quantité de principe actif par unité de prise. » (109). Ici, la notion de forme pharmaceutique et de bioéquivalence n'est pas un prérequis. Cette définition est donc moins restrictive que celle des médicaments génériques. Néanmoins cette liste n'est plus actualisée par la CNAM depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2002 (127).

La HAS quant à elle, publie ses recommandations de bonne pratique. « Les recommandations de bonne pratique » (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données. (...) Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la sciences à un temps donné. » (110). De plus, comme l'écrit le Conseil d'Etat, « Peut être regardée comme un soin fondé sur les données acquises de la science, au sens de l'article 32 du code de déontologie médicale, une mesure de prévention, telle qu'elle résulte notamment des recommandations de bonnes pratiques élaborées par l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation en Médecine puis par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. » (111). Ces recommandations peuvent donc constituer une source de définition d'équivalent thérapeutique. On

souignera que ces recommandations auparavant missions de l'ANDEM et l'ANAES sont maintenant des missions de la HAS. Un autre rôle fondamental de la HAS pour la définition des équivalences revient dans l'évaluation de l'ASMR. Il est ainsi sous entendu qu'un médicament d'ASMR V est équivalent à son comparateur car pas d'amélioration de l'efficacité ni des effets indésirables.

Enfin, la CME définit périodiquement dans chaque établissement de santé, ses propres équivalences. Une étude menée en 2005 au CHU de Toulouse conclut que « Parmi les 484 spécialités pharmaceutiques ayant fait l'objet d'une équivalence validée au CHU de Toulouse, 45% soit 217 spécialités sont considérées comme équivalentes au niveau national. Parmi ces 217 spécialités, 76,5% sont des médicaments génériques. Parmi les 267 spécialités pharmaceutiques déclarées équivalentes à une autre spécialité au sein du CHU de Toulouse en 2005 sans l'être au niveau national, seulement 35 (soit 13%) impliquent des spécialités de DCI différentes. » (112)

On peut également souligner l'équivalence thérapeutique informelle prenant part au cours de l'exercice de la médecine et autorisée grâce à la liberté de prescription des docteurs en médecine. En effet, ces derniers grâce à leur savoir et leurs expériences acquises hiérarchisent les différentes thérapeutiques possibles afin de créer leur propre éventail (sélection, élimination de doublons). Ce classement est ainsi souvent nécessaire étant donnée le nombre très important de médicaments existant. On notera néanmoins le fait que ces pratiques sont individuelles et non reproductibles.

On retiendra également que, quelque soit la définition retenue, la volonté première de l'équivalence thérapeutique est de diminuer le coût d'un traitement :

- pour les médicaments génériques : « Lorsque le pharmacien d'officine délivre une spécialité sur présentation d'une prescription libellée en dénomination commune, en application du deuxième alinéa de l'article L. 5125-23 du code de la santé publique, la délivrance de cette spécialité ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à la dépense qu'aurait entraînée la délivrance de la spécialité générique la plus chère du même groupe. »<sup>55</sup> ;
- pour les bonnes pratiques de la HAS : « Ne peuvent être inscrits sur la liste prévue au

---

<sup>55</sup> Article L. 162-16 CSS

premier alinéa de l'article L. 162-17 les médicaments qui n'apportent ni amélioration du service médical rendu appréciée par la commission mentionnée à l'article R. 163-15 ni économie dans le coût du traitement médicamenteux. »<sup>56</sup> ;

- pour la CME : la mise en concurrence au moment des appels d'offres des différents médicaments entre eux permet aux établissements de santé un choix économique (offre la moins disante) ;
- Pour les prescripteurs : il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins<sup>57</sup>.

## 2) Cas particuliers

Cette équivalence thérapeutique peut être remise en question pour certains médicaments dits à marge thérapeutique étroite pour lesquels une variation minime de la fraction thérapeutique active peut avoir des conséquences importantes ou bien encore chez certains patients (épileptiques, sujets très âgés notamment cardiaques, asthmatiques, diabétiques). L'ANSM a par exemple recommandé une surveillance particulière chez les patients pour lesquels une substitution d'un médicament à base de fentanyl ou de lévothyroxine sodique s'opère (annexe 11). De plus, l'avenant n°8 de l'accord national sur les génériques exclue des objectifs de substitution : la L-thyroxine, la buprénorphine, le mycophénolate mofétil ainsi que la classe thérapeutique des anti-épileptiques (lamotrigine, valproate de sodium, topimarate et levetiracetam) (131).

En outre, au niveau des établissements de santé, les différentes formes pharmaceutiques à libération immédiate ne sont pas forcément considérées comme équivalentes car elles n'auront pas toutes les mêmes propriétés intrinsèques :

- une gélule sera plus facile à administrer ;
- un comprimé effervescent pourra être administré chez des patients capables de boire mais ne pouvant pas avaler une gélule par exemple ;

---

<sup>56</sup> Article L. 163-5 CSS

<sup>57</sup> Article R. 4127-8 CSP

- de même, certaines formes pharmaceutiques à libération immédiates permettent l'administration par sondes digestives alors que d'autres non.

Enfin, deux médicaments peuvent être équivalents thérapeutiquement mais ne pas avoir des indications similaires, dans le cas par exemple d'une indication encore protégée par un brevet sur un médicament princeps (versus son générique). La HAS a travers la Commission de la transparence ou la rédaction de ses bonnes pratiques utilise les indications des dossiers d'AMM pour la rédaction de ses équivalences thérapeutiques.

Ce n'est pas le cas pour les établissements de santé qui peuvent mettre en concurrence plusieurs spécialités n'ayant pas les mêmes indications. Cette situation donnera donc possiblement lieu à des prescriptions hors AMM.

## **II – Achat des médicaments**

Dans cette partie, nous allons étudier dans un premier temps l'encadrement juridique propre à l'achat de médicaments par les établissements de santé pour ensuite nous pencher sur la place des médicaments génériques dans cet environnement.

### ***A – Encadrement juridique***

#### 1) Code des marchés publics

L'achat de médicaments par les établissements publics est régi par le code des marchés publics. « Les marchés publics sont les contrats conclus à titre onéreux entre les pouvoirs adjudicateurs et des opérateurs économiques publics ou privés, pour répondre à leurs besoins en matière de travaux, de fournitures ou de services » (113).

Le CMP précise que « la nature et l'étendue des besoins à satisfaire sont déterminées avec précision avant tout appel à la concurrence ou toute négociation non précédée d'un appel à la concurrence en prenant en compte des objectifs de développement durable. Le ou les marchés ou accords-cadres conclus par le pouvoir adjudicateur ont pour objet exclusif de répondre à ces besoins » (114).

Les besoins pharmaceutiques des établissements de santé doivent donc être clairement explicités, rôle de la CME comme vu au chapitre précédent qui est chargée de déterminer la liste des médicaments dont l'usage sera « recommandé » au sein de l'établissement de santé.

Cette mise en concurrence est le plus souvent réalisée via des appels d'offres : « procédure par laquelle la personne responsable du marché choisit l'offre économiquement la plus avantageuse, sans négociation, sur la base de critères objectifs préalablement portés à la connaissance des candidats. »<sup>58</sup>.

La première étape de l'appel d'offres est la rédaction par l'hôpital du DCE (Dossier de Consultation des Entreprises) qui sera transmis aux candidats et qui comporte les documents nécessaires à la consultation des candidats à un marché. Il comprend notamment (44) :

- le règlement de consultation qui comporte l'objet du marché, ses caractéristiques principales, les conditions de participation, les conditions relatives et déroulement de la procédure (45) ;
- l'acte d'engagement et ses annexes éventuelles dans lequel le candidat présente son offre ;
- le Cahier des Clauses Administratives Particulières (CCAP) qui fixe les dispositions administratives propres au marché ;
- le Cahier des Clauses Techniques Particulières (CCTP) qui fixe les dispositions techniques nécessaires à l'exécution des prestations sur le marché c'est à dire une description précise des prestations à réaliser.

Le dossier de consultation des entreprises est gratuit exceptions faite des frais de reprographie si nécessaire.

Une fois le DCE rédigé, une publication de l'appel d'offres au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE) et au Bulletin Officiel des Annonces de Marchés Publics (BOAMP) a lieu (46).

Le DCE sera alors téléchargé dans un délai de 4 jours à toute personne s'étant portée candidate à l'appel d'offres.

---

<sup>58</sup> Article 36 CMP

Par la suite la Commission d'appel d'offres examine les candidatures et toutes les offres jugées irrecevables sont renvoyées sans avoir été étudiées<sup>59</sup>.

Enfin, les examens des offres ainsi que leurs choix sont réalisés. Des logiciels comme Epicure® permettent d'aiguiller cette prise de décision.

Une procédure dérogatoire existe lorsque les marchés concernés « ne peuvent être confiés qu'à un opérateur économique déterminé pour des raisons techniques, artistiques ou tenant à la protection de droits d'exclusivité »<sup>60</sup> : on parle alors de procédure négociée.

« Une procédure négociée est une procédure dans laquelle le pouvoir adjudicateur négocie les conditions du marché avec un ou plusieurs opérateurs économiques. »<sup>61</sup>.

On aura donc de telles procédures pour des médicaments qui n'ont pas d'équivalents thérapeutiques. On peut citer par exemple Sovaldi® (sofosbuvir) du laboratoire Gilead Sciences.

## 2) Critères de choix et pondération des critères

Le CMP précise le choix qui doit s'opérer lors d'une décision émanant d'un appel d'offres : « Pour attribuer le marché au candidat qui a présenté l'offre économiquement la plus avantageuse, le pouvoir adjudicateur se fonde :

1° Soit sur une pluralité de critères non discriminatoires et liés à l'objet du marché, notamment la qualité, le prix, la valeur technique, le caractère esthétique et fonctionnel, les performances en matière de protection de l'environnement, les performances en matière d'insertion professionnelle des publics en difficulté, le coût global d'utilisation, la rentabilité, le caractère innovant, le service après-vente et l'assistance technique, la date de livraison, le délai de livraison ou d'exécution. D'autres critères peuvent être pris en compte s'ils sont justifiés par l'objet du marché ;

2° Soit, compte tenu de l'objet du marché, sur un seul critère, qui est celui du prix. »<sup>62</sup>

---

<sup>59</sup> Article 52 CMP

<sup>60</sup> Article 35 CMP

<sup>61</sup> Article 35 CMP

<sup>62</sup> Article 53 CMP

Ce même article définit les critères de choix pour les procédures formalisées : « II. - Pour les marchés passés selon une procédure formalisée autre que le concours et lorsque plusieurs critères sont prévus, le pouvoir adjudicateur précise leur pondération.

Le poids de chaque critère peut être exprimé par une fourchette dont l'écart maximal est approprié (70%-30% par exemple).

Le pouvoir adjudicateur qui estime pouvoir démontrer que la pondération n'est pas possible notamment du fait de la complexité du marché, indique les critères par ordre décroissant d'importance.

Les critères ainsi que leur pondération ou leur hiérarchisation sont indiqués dans l'avis d'appel public à la concurrence ou dans les documents de la consultation. »<sup>63</sup>

On pourra souligner le fait que le CMP n'établit pas de recommandations en ce qui concerne la pondération des différents critères qui seront établis pour le choix de l'offre. Ainsi, ce sera le rôle intégral du partie acheteur de déterminer à son bon vouloir une hiérarchisation des critères selon leurs importances relatives.

Il semble émerger trois types de fonctions dans la qualification des critères : coût, qualité et progrès. L'article 53 du CMP précédemment cité édicte comme critères les plus pertinents :

- la qualité ;
- le prix ;
- la valeur technique ;
- le délai de livraison.

Le Ministère de l'économie et des finances définit des conseils relatifs aux choix des critères devant rentrer en compte dans l'évaluation des procédures d'achat ainsi que de leurs pondérations dans son « Guide de l'achat public des produits de santé en établissement hospitalier » :

« Pour les produits de santé, les critères de jugement portent principalement sur la valeur technique et clinique, et dans la mesure du possible en tenant compte des clauses environnementales et sociales (développement durable : voir circulaire §14.2), le coût global d'utilisation et le coût de prestations associées, et le cas échéant, l'assistance

---

<sup>63</sup> Article 53 CMP

technique, les délais de livraison, la sécurité d'approvisionnement, le coût tout au long de son cycle de vie (...)

Il est impératif de définir les critères, sous-critères ou éléments d'appréciation, et de pondération en cohérence avec l'expression et la spécification du besoin (analyse de la valeur, fonctions à satisfaire) et les conditions d'emploi d'une fourniture. » (115)

Ce guide précédemment cité définit les différentes méthodes de pondérations utilisées dans le secteur hospitalier :

- Pour la notation de critères chiffrés (115) :
  - proportionnelle : plus le résultat augmente, meilleure est la note : durée de conservation par exemple ;
  - inversement proportionnelle : plus le résultat diminue, meilleure est la note : délai d'exécution ou prix par exemple ;
  - linéaire : les résultats des offres sont notés en fonction de l'écart entre une valeur correspondant à une note minimale et une valeur correspondant à une note maximale.
  
- Pour la notation de critères qualitatifs non chiffrés, l'évaluation se fait sur l'appréciation en supprimant au maximum l'aspect subjectif de ces évaluations (112) :
  - la notation directe qui consiste à attribuer directement une note à chaque offre ; la notation se fait dans ce cas de manière comparative, une offre a une note supérieure à une autre et ainsi de suite (en justifiant) ;
  - le barème de notes : les appréciations qualitatives sont formalisées et définies avant la consultation ;
  - la notation par classement des offres : elle ne tient compte que des relations de supériorité et d'infériorité entre les offres sans quantifier les écarts.

Ainsi, nous avons vu dans cette partie que les procédures d'achat par les établissements de santé sont complexes, régies par le code des marchés publics principalement mais dont les critères sont également déterminés intrinsèquement par chaque établissement de santé.

## ***B – Place des médicaments génériques***

1) En termes de sélection : taux de pénétration des médicaments génériques dans les établissements de santé

Le marché des médicaments en France à l'hôpital a représenté 6,3 milliards d'euros en 2013 (40). La progression de ces dépenses au cours des dix dernières années est rappelée en annexe 10 (48).

Sur l'ensemble de l'année 2014, les ventes de médicaments de 24 CHU de France sélectionnés ont concernées 316 laboratoires pharmaceutiques / biopharmaceutiques. Parmi ces laboratoires, les 40 premiers ont représenté 90% des ventes annuelles. Parmi ces 40 laboratoires, 7 sont spécialisés dans les médicaments génériques et ont représenté une part de marché en valeur cumulée totale de 10,1% (144) :

- Mylan: 3,4%
- Panpharma: 2,1%
- Aguetant: 1,7%
- Maco Pharma: 0,8%
- Sandoz: 0,8%
- Hospira: 0,7%
- Accord Healthcare: 0,6%

En 2009, la part des génériques dans le chiffre d'affaires des spécialités vendues aux établissements hospitaliers et aux collectivités, s'est élevée à 8,6%, en valeur et de 30% en volume (49). Ainsi, en 2009, avec un total de 5,862 milliards d'euros de spécialités vendues aux hôpitaux et collectivités, le marché des médicaments génériques sur ce segment s'élevait à 504 millions d'euros (48).

Néanmoins, une part croissante des dépenses des médicaments dans les hôpitaux ces dernières années s'est fait au profit de médicaments innovants et coûteux pour lesquels il n'existe pas de génériques.

En effet, les cinq médicaments les plus vendus à l'hôpital (en valeur) en 2009 sont (48) :

- Avastin® (bevacizumab)
- Herceptin® (trastuzumab)

- Remicade® (influximab)
- Mabthera® (rituximab)
- Taxotere® (docetaxel)

Les médicaments génériques, quant à eux, semblent être implantés de façon prépondérante au sein des trois classes thérapeutiques suivantes (49) :

- les anticancéreux : 20,1% en volume et 27,6% en valeur du marché des médicaments vendus dans les hôpitaux ;
- les antibiotiques : 8,4% en volume et 2,8% en valeur du marché des médicaments vendus dans les hôpitaux ;
- les anesthésiques et antalgiques : 2,8% en volume du marché des médicaments vendus dans les hôpitaux (et 2,35% en valeur pour les anesthésiques).

Les antinéoplasiques constituent la classe dont le TCMA (Taux de Croissance Annuel Moyen) a été le plus élevé entre 1999 et 2009 s'élevant à 17% en valeur. En effet, l'augmentation des ventes en volume (les cancers étant depuis 2004, la pathologie la plus meurtrière en France devant les pathologies cardio vasculaires (50)) couplée à l'arrivée sur le marché de nombreuses thérapeutiques onéreuses expliquent ce phénomène. Le caractère déflationniste insufflé par le fort attrait des laboratoires génériques pour ce domaine d'expertise n'a permis que de limiter cette envolée. L'inflexion de la croissance sur l'année 2009 est justement engendrée par la baisse des prix des princeps afin de « résister » à la concurrence des médicaments génériques (49). Les cytostatiques génériques sont vendus à l'hôpital à un prix très faible. Il en résulte ainsi une part de marché en volume quatre fois supérieure à la part de marché en valeur (49).

Les antibiotiques ont entre 1999 et 2009 évolués avec un TCMA de -2,4% en valeur, phénomène influencé par le tropisme des laboratoires générique vers ce type de médicaments. La consommation de médicaments génériques antibiotiques à l'hôpital reste faible du fait de l'utilisation prépondérante d'antibiotiques de dernière génération et donc non génériques à l'hôpital (49).

Les anesthésiques ont ces cinq dernières années subit une stabilisation du chiffre

d'affaire à l'hôpital portés par l'arrivée de génériques dans cette catégorie (on peut citer le sevoflurane ou le sufentanil par exemple). Ces médicaments ont quant à eux une part de marché en valeur quasiment équivalente à celle en volume (légèrement inférieure). Ce phénomène s'explique par un prix des génériques relativement proche des princeps (49).

Les chiffres détaillés de l'évolution de ces trois classes thérapeutiques au cours des années 1999 à 2009 sont réunis en annexes 7 et 8.

2) En termes de prix

### **a) Généralités**

La réduction des prix à l'hôpital, des génériques par rapport aux princeps peut atteindre 80% à 90% (49).

La baisse exacte des dépenses engendrée par les médicaments génériques est difficilement chiffrable. En effet, il faudrait pour faire cette analyse être en possession des prix proposés lors des appels d'offre des princeps et génériques et cela pour chaque groupement d'achat ou établissement de santé. Cette analyse serait par ailleurs réductrice, la diminution et modulation des prix des spécialités princeps étant engendrée par la commercialisation de médicaments génériques.

En revanche, si le lien de causalité entre générique et baisse de prix est clairement établi, nous pouvons essayer d'avoir une idée de cette ampleur via l'exemple du Centre Hospitalier Saint-Anne à Paris (116).

L'étude réalisée a portée sur l'évolution du coût des lots des médicaments achetés par la pharmacie de ce centre hospitalier lors du renouvellement du marché de 2010.

Ainsi, sur l'ensemble des lots :

- 220 étaient sans évolution ;
- 201 étaient en hausse de prix ;
- 197 étaient en baisse de prix ;
  - o 53% en valeur étaient des médicaments génériques ;
  - o 19% en valeur étaient des médicaments en exclusivité chez le laboratoire princeps ;
  - o 28% en valeur étaient des médicaments en concurrence dans leur classe thérapeutique.

L'ensemble des 197 lots en diminution entre 2010 et 2009 a représenté une économie de 99,409€.

Ainsi, même si la part de marché en valeur des médicaments génériques à l'hôpital reste faible (<10%), celle en volume est relativement importante (30%). Cette générication, synonyme d'économies pour les établissements de santé va tendre à s'amplifier avec les expirations de brevets des molécules princeps permettant l'arrivée de molécules génériques concurrentes moins chères. On soulignera le fait que même si un médicament générique ne remporte pas un appel d'offres, il peut être mise en cause pour la baisse de prix du princeps, la mise en concurrence étant responsable de cette pression à la baisse.

#### ***b) Cas des médicaments facturés en sus du GHS***

##### *Liste limitative*

Depuis 2005, le financement des établissements de santé est sous le régime de la tarification à l'activité (T2A). Cette activité est définie par des groupes homogènes de malades (GHM), représentant des patients hospitalisés pour un même acte (par exemple pour une appendicectomie). A chaque GHM est associé un GHS (Groupe Homogène de Séjour) qui correspond au tarif du GHM associé (41). Les médicaments facturés au titre du GHS ont représenté 1,7 milliards d'euros en 2013 (40). Ils sont en diminution de 15% en valeur par rapport à 2012.

Les médicaments innovants et onéreux sont inscrits sur une la liste hors T2A appelée également « en sus du GHS ». Ils représentent en 2013, 2,9 milliards d'euros en progression de 3,6% par rapport à 2012 (40).

« L'Etat fixe la liste des spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché dispensées aux patients hospitalisés dans les établissements de santé mentionnés à l'article L. 162-22-6 qui peuvent être prises en charge, sur présentation des factures, par les régimes obligatoires d'assurance maladie en sus des prestations d'hospitalisation mentionnées au 1° du même article, ainsi que les conditions dans lesquelles certains produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-

1 peuvent faire l'objet d'une prise en charge en sus des prestations d'hospitalisation susmentionnées. Cette liste précise les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge des médicaments en sus des prestations d'hospitalisation mentionnées à l'article L. 162-22-6. »<sup>64</sup>

Cette liste a été développée dans l'attente de la création de nouveaux GHS causés de par le coût élevé des molécules incluses dans ces GHS. Elle comprend notamment les anticancéreux, les anti TNF  $\alpha$ , les médicaments pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire, les facteurs de la coagulation, les immunoglobulines et certains antifongiques et antibiotiques (118).

### *Tarif de responsabilité*

Le CEPS définit un tarif de prise en charge auquel les médicaments en sus du GHS seront remboursés aux établissements de santé. Comme stipulé dans le CSS, le tarif de responsabilité est établi par une convention entre le CEPS et le fabricant et « la fixation de ce tarif tient compte principalement du service rendu, de l'amélioration éventuelle de celui-ci, le cas échéant, des résultats de l'évaluation médico-économique des tarifs et des prix des produits ou prestations comparables, des volumes de vente prévus ou constatés et des conditions prévisibles et réelles d'utilisation. »<sup>65</sup> Pour ces médicaments, les négociations sont presque inexistantes entre les laboratoires et l'hôpital. En effet, ces derniers ont peur qu'en cas de baisse trop importante, le CEPS réévalue le prix plafond à la baisse. Par conséquent, les remises maxima sur ces produits s'échelonnent aux environs de 5% sauf si une mise en concurrence au sein de la liste est possible comme pour les immunoglobulines polyvalentes par exemple (52).

En revanche, l'arrivée de médicaments génériques sur le marché diminuera ce tarif de prise en charge. Ainsi, le tarif de responsabilité du Taxotere® initialement de 178€ est fixé à ce jour à 70€ grâce à l'arrivée de génériques à base de docetaxel, soit une diminution de prix de 61% (138).

De plus, on notera que « Les spécialités pharmaceutiques mentionnées au I sont remboursées en sus des prestations d'hospitalisation mentionnées au I<sup>o</sup> de l'article L.

---

<sup>64</sup> Article L. 162-22-7 CSS

<sup>65</sup> Article L. 165-2 CSS

162-22-6 dans les conditions fixées à l'article L. 162-22-7, sur la base du tarif de responsabilité mentionné au I. Lorsque le montant de la facture est inférieur à ce tarif, le remboursement à l'établissement s'effectue sur la base du montant de la facture majoré d'une partie de la différence entre ces deux éléments définie par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. »<sup>66</sup> Cette « partie de la différence » est fixée à 50% par l'arrêté du 8 mai 2005 (140).

### ***c) Cas des médicaments rétrocedés***

#### *Liste limitative*

L'article L. 5126-4 du CSP définit le rôle de cette liste : « Dans l'intérêt de la santé publique, le ministre chargé de la santé arrête, par dérogation aux dispositions de l'article L. 5126-1, la liste des médicaments que certains établissements de santé, disposant d'une pharmacie à usage intérieur, sont autorisés à vendre au public, au détail et dans le respect des conditions prévues aux articles L. 5123-2 à L. 5123-4. »

Ainsi, la liste limitative des médicaments rétrocedés regroupe la liste des médicaments que les PUI sont autorisés à vendre au public.

Penchons nous maintenant sur les critères pris en compte lors de l'inscription sur cette liste et regroupés à l'article R. 5126-102 du CSP: « Peuvent être inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5126-4, dans l'intérêt des malades non hospitalisés, les médicaments dont la vente au public par la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé se justifie par des raisons tenant notamment à des contraintes de distribution, de dispensation ou d'administration, à la sécurité de l'approvisionnement ou à la nécessité d'effectuer un suivi de leur prescription ou de leur délivrance. »

En 2013, ces médicaments représentaient 1,4 milliards d'euros de dépenses en diminution de 17,6% comparé à 2012 (40).

#### *Prix de cession*

Le CSS définit le prix de cession comme « égal au prix de vente aux établissements de santé déclaré par l'entreprise au Comité économique (ou en cas de désaccord au prix

---

<sup>66</sup> Article L. 162-16-6 CSS

décidé par le CEPS) des produits de santé et publié par ce dernier, auquel s'ajoute une marge dont la valeur est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie prenant en compte les frais inhérents à la gestion et à la dispensation de ces spécialités. »<sup>67</sup>

De plus ce même article stipule que « Tant que le prix de vente déclaré ou le prix de cession au public n'est pas publié, les spécialités pharmaceutiques qui figuraient sur cette liste préalablement à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché sont prises en charge ou donnent lieu à remboursement par l'assurance maladie lorsqu'elles sont délivrées par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé dûment autorisé sur la base de leur prix d'achat majoré de la marge mentionnée au premier alinéa et, le cas échéant, du montant de la taxe sur la valeur ajoutée. »<sup>68</sup>

Enfin le remboursement de ces médicaments « est effectué sur la base de leur prix de cession » et si le prix d'achat de l'établissement de santé est inférieur à ce prix, il sera bénéficiaire de la différence<sup>69</sup>.

Enfin, « Lorsque le prix d'achat des spécialités acquitté par l'établissement est inférieur au prix de vente publié par le Comité économique des produits de santé ou, le cas échéant, au prix de cession fixé en application du deuxième alinéa du I minoré de la marge mentionnée au premier alinéa du même I, le prix de cession facturable et servant de base au calcul de la participation de l'assuré est égal au prix d'achat majoré d'une fraction de la différence entre ces deux éléments, fixée par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, auquel s'ajoute la marge précitée. »<sup>70</sup>

La fraction de la différence a été fixée à 50% à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2015 par l'arrêté du 12 février 2015 fixant la fraction d'écart médicament indemnisable en rétrocession mentionnée au II de l'article L. 162-16-5 du code de la sécurité sociale (141).

On notera que bien évidemment l'arrivée de médicaments génériques diminuera le prix de cession du princeps. Si on prend l'exemple du Flolan® indiqué dans le cadre du traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et initialement rétrocedé à 73€, le

---

<sup>67</sup> Article L. 162-5 CSS

<sup>68</sup> Article L. 162-5 CSS

<sup>69</sup> Article R. 5126-110 CSP

<sup>70</sup> Article L. 162-16-5 CSS

prix de cession de l'époprostenol, générique du Flolan® est de 43€, soit une diminution de 41% (138).

### **III – Régulation des dépenses de médicaments à l'hôpital**

Dans cette partie, nous allons nous intéresser aux différents mécanismes qui permettent de réguler les dépenses médicamenteuses au sein des établissements de santé.

#### ***A - Contrat de bon usage***

Le remboursement aux hôpitaux des médicaments en sus du GHS se fera à la hauteur de 100% si les conditions édictées dans le contrat de bon usage du médicament des produits et prestations sont respectées. Dans le cas contraire, les remboursements de ces spécialités pour l'année suivante s'échelonneront entre 70% et 100% (43).

Les contrats de bon usage des médicaments et des produits et prestations sont établis entre les ARS et les établissements de santé tous les 3 à 5 ans.

Les catégories d'exigence édictées dans le CBU sont les suivantes (43) :

- améliorer et sécuriser le circuit du médicament et des produits et prestations ;
- favoriser et garantir au sein de l'établissement, lorsque justifiées les pratiques pluridisciplinaires ;
- respecter les référentiels de bon usage des médicaments et des produits et prestations ;
- s'engager spécifiquement sur les produits hors GHS dont l'utilisation doit se faire conformément aux référentiels nationaux (AMM et RTU), ou dans le cas contraire, doit être argumenté scientifiquement dans le dossier du patient.

Le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 abrogé par le décret n°2013-870 du 27 septembre 2013, précise les règles de remboursement des médicaments hors T2A.

Le taux de remboursement des médicaments et dispositifs médicaux hors GHS est fixé par l'ARS, pour chaque établissement de santé, en fonction du respect des dispositions du contrat de bon usage, entre 70% et 100%. Les établissements n'ayant pas adhéré au contrat de bon usage bénéficient quant à eux d'un taux de

remboursement de 70% pour ces médicaments. On soulignera qu'en aucun cas, la différence entre le montant remboursé par l'assurance maladie aux établissements de santé et le montant payé par l'établissement de santé ne pourra être supportée par le patient.

Dans le cadre du suivi du contrat de bon usage par les ARS, un taux national d'évolution des dépenses de médicaments et dispositifs médicaux hors GHS est fixé annuellement à titre indicatif. Pour 2014, ces taux ont été fixés à 1.5% pour les spécialités pharmaceutiques hors GHS et 6% pour les dispositifs médicaux hors GHS (146).

### ***B – Cas des PHMEV***

Comme vu précédemment les PHMEV représentent des prescriptions réalisées par des praticiens hospitaliers mais dont la délivrance est effectuée par des officines de ville (ordonnance de sortie, consultation à l'hôpital par exemple).

Les dépenses engendrées par les PHMEV sont régulées via la contractualisation et la mise en œuvre de bonnes pratiques pour les établissements où l'évolution est la plus importante. Ainsi « Les agences régionales de santé (ARS) sont chargées de suivre, pour chaque établissement de santé, l'évolution des dépenses des prescriptions hospitalières exécutées en ville soumises à ce taux. Après un bilan annuel et en cas de non-respect du taux fixé, l'ARS pourra proposer à l'établissement de conclure, pour une durée de trois ans, un contrat d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins comportant un objectif de convergence de l'évolution des dépenses vers le taux national ainsi qu'un objectif d'amélioration des pratiques hospitalières » (125). A titre indicatif, ce taux d'évolution avait été fixé à 3,2% pour l'année 2014 (126).

Ce contrat passé entre ARS et établissement de santé contient:

- un objectif de réduction du taux d'évolution des dépenses imputées aux PHMEV ;
- un objectif d'amélioration des pratiques hospitalière en termes de prescription pour les médicaments délivrés en officine de ville.

De plus, l'établissement de santé s'engage à (129) :

- sensibiliser la CME et les praticiens aux enjeux et modalités de prescription de médicaments ;
- diffuser les messages et référentiels de bonne pratique dans le domaine des prescriptions ;
- favoriser la prescription dans le répertoire des génériques : ce dernier mis à jour par l'assurance maladie en juin 2014 est disponible sur le site internet Ameli (132) ;
- sensibiliser les patients (promotion du générique, consommation d'antibiotiques...).

Enfin, « En cas de refus de l'établissement de conclure ce contrat, l'agence régionale de santé lui enjoint de verser à l'organisme local d'assurance maladie une fraction du montant des dépenses de médicaments mentionnés à l'article L. 162-17 du présent code et de produits et prestations inscrits sur la liste mentionnée à l'article L. 165-1, à l'exception des produits figurant au titre III de cette liste, qui lui sont imputables, dans la limite de 10 % de ces dépenses. »<sup>71</sup>

En revanche, si un contrat a été passé et que à la fin des 3 années :

- l'établissement de santé n'a pas respecté ses objectifs : l'ARS peut lui ordonner de donner à l'assurance maladie un montant allant jusqu'au dépassement des objectifs ;
- l'établissement de santé a surpassé ses objectifs : l'ARS peut ordonner l'assurance maladie de payer une fraction des économies réalisées à l'établissement de santé.

### ***C. Suivi de la prescription des médicaments dans le répertoire des médicaments génériques***

Il a été introduit dans la LFFSS de décembre 2014 une nouveauté concernant le suivi de la prescription des médicaments dans le répertoire des médicaments génériques. Ainsi, la fixation d'un taux prévisionnel de prescription, par les professionnels de santé exerçant dans les établissements de santé, des médicaments remboursables appartenant au répertoire des médicaments génériques est établie. Il est important de souligner que les médicaments rétrocédés sont exclus de ce dispositif (142). Le taux a été fixé à 39% par l'arrêté le 20 mars 2015 (143).

---

<sup>71</sup> Article L. 162-30-2 CSS

Le financement des établissements de santé apparaît donc complexe, de part les différents mécanismes propres à chaque catégorie de médicaments (GHS, hors GHS, rétrocession, PHMEV) mais également par des régulations spécifiques à ces catégories. Ces textes juridiques sont coercitifs imposant des sanctions aux établissements de santé les plus dispendieux.

Ainsi, l'usage des médicaments génériques est facilité au sein des établissements de santé tout d'abord via une simplification des démarches : demande d'inscription uniquement sur le liste des médicaments agréés aux collectivités en comparaison avec une inscription additionnelle sur liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux pour les médicaments princeps. De plus, la CME établit pour chaque établissement la liste de ses équivalents thérapeutiques faisant ainsi tomber les barrières de la protection d'indications encore protégées des spécialités. Enfin via des mesures coercitives imposées par exemple lorsque un établissement de santé ne respecte pas ses obligations en matière de taux d'évolution annuelle de PHMEV ou la mise en place de nouvel indicateur de suivi des prescriptions dans le répertoire. Néanmoins, les génériques restent toujours minoritaires au sein du marché hospitalier (8,6% en valeur en 2009). En effet, les médicaments innovants (encore protégés par un brevet) représentent une part de plus en plus importante des dépenses hospitalières médicamenteuses.

## PARTIE 3 : STRATÉGIES DES DIFFÉRENTS ACTEURS

Dans cette partie, nous allons analyser les stratégies des laboratoires de médicaments génériques puis des laboratoires de médicaments princeps et enfin des établissements de santé.

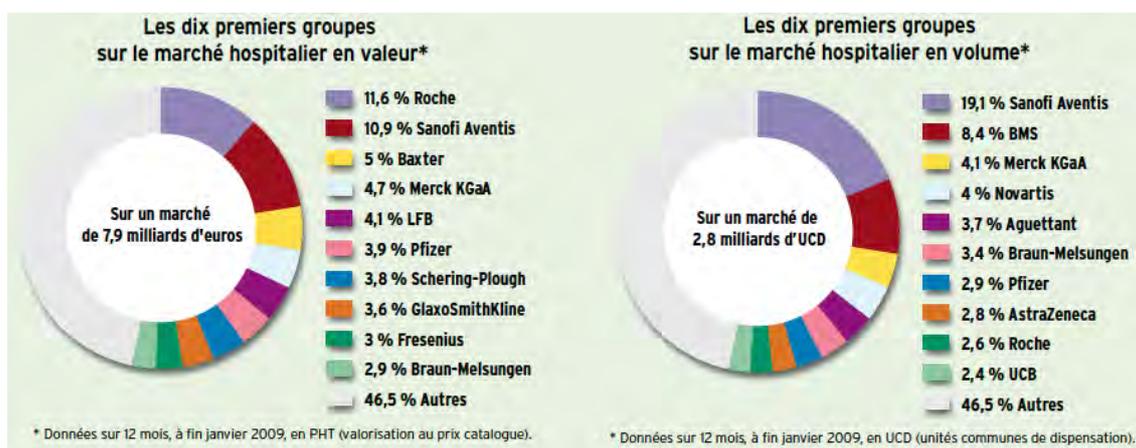
### I - Laboratoires de médicaments génériques

Dans cette partie, nous allons étudier les principaux laboratoires génériques au sein du marché hospitalier en France et comment ces derniers ont pu s'adapter aux exigences particulières de ce secteur.

#### *A - Spécialisation*

Les graphiques ci-dessous (51), nous informent sur les dix premiers groupes pharmaceutiques en volume ainsi qu'en valeur présents à l'hôpital, en France, en 2009.

**Figure 8 :** part de marché en volume et en valeur des 10 laboratoires pharmaceutiques les plus présents à l'hôpital



On notera que Roche®, premier laboratoire pharmaceutique en valeur sur le secteur hospitalier français est très ancré en oncologie qui constitue 47% de son chiffre d'affaire (CA) en 2012 (pour une CA de 45,5 milliards de francs Suisse) avec notamment l'Herceptin®, l'Avastin® et le Mabthera® tous les trois présents dans la liste des cinq

médicaments les plus vendus en valeur à l'hôpital (liste sus citée). Roche ne commercialise par aucune filiale de médicaments génériques.

Néanmoins, ces chiffres restent difficiles à interpréter. En effet, les groupes pharmaceutiques cités sont parmi les plus gros mondiaux et disposent de nombreuses filiales dont souvent des filiales de médicaments génériques.

Pour mieux comprendre les méandres et la complexité de ce phénomène penchons nous sur l'étude du groupe Sanofi, très présent à l'hôpital (premier en volume et deuxième en valeur).

Ainsi, pour l'année 2011, son chiffre d'affaire consolidé s'élève à plus de 33 milliards d'euros et son effectif à plus de 110 000 personnes dans le monde. Aussi, le groupe est divisé en plusieurs secteurs d'expertise (58) :

- santé animale : CA = 2,3 milliards d'euros, (Merial) ;
- santé grand public : CA = 2,3 milliards d'euros, (Sentiva, Oenobiol...)
- biotechnologie : CA = 2,3 milliards d'euros, (Genzyme) ;
- vaccins : CA = 2,3 milliards d'euros, (Sanofi Pasteur, Shantha, Acambis) ;
- médicaments génériques : CA = 2,3 milliards d'euros, (Zentiva, Medley, Kendrick, Helvepharm, Nichiiko) :
  - o Nichiiko Pharmaceuticals est une société japonaise, leader des médicaments génériques au Japon, avec laquelle le groupe Sanofi a passé un accord. Son activité ne s'étend pas à l'international (53) ;
  - o Medley Industria Farmaceutica est leader sur le marché des génériques au Brésil. Son activité ne s'étend pas à l'international (54) ;
  - o Kendrick est leader sur le marché des génériques au Mexique. Son activité ne s'étend pas à l'international (55) ;
  - o Zentiva commercialise des médicaments génériques en Europe et regroupe les marques Helvepharm et Winthrop elles mêmes laboratoires génériques (56) ;

Les médicaments génériques du groupe Sanofi représentent au niveau mondial 1,844 milliards d'euros dont 1,045 milliards dans les pays émergents, 272 millions aux Etats-Unis et 500 millions en Europe de l'ouest (France, Allemagne, Royaume-Uni, Italie, Espagne, Grèce, Chypre, Malte, Belgique, Luxembourg, Portugal, Pays-Bas, Autriche, Suisse, Suède, Irlande, Finlande, Norvège, Islande, Danemark) (57).

Mais penchons nous maintenant en profondeur sur les groupes pharmaceutiques ayant une importance majeure à l'hôpital. Ainsi trois laboratoires se partagent 48% des parts de marché en volume du marché des génériques en France à l'hôpital (soit 14,4% du total de ce même marché) : Dakota Pharm, Panpharma et Qualimed (49).

Dakotapharm, non cotée en bourse et n'ayant aucun site internet ne laisse filtrer aucune information que ce soit sur ses produits ou ses chiffres financiers.

Panpharma, non cotée en bourse bénéficie quant à elle d'un site internet nous donnant des informations sur ses médicaments (Annexe 10). La largeur de la gamme laisse comprendre l'engouement de l'hôpital pour cette compagnie. Néanmoins cette société reste de taille modeste car emploie 400 employés et réalise 120 millions d'euros de chiffre d'affaire en 2012 (58).

Qualimed est une filiale générique de Merck sur le marché français. En 2006, elle possédait 35,8% des parts de marché des génériques à l'hôpital (60).

De même, trois laboratoires se sont lancés depuis moins longtemps dans le marché des génériques à l'hôpital mais semblent être promis à un succès à terme (49) :

- Teva : c'est le douzième plus gros laboratoire pharmaceutique mondial en terme de chiffre d'affaire, qui avoisine les 20,3 milliards de dollars (soit 15,77 milliards d'euros)<sup>72</sup> (61). C'est aujourd'hui le plus gros laboratoire de génériques au monde. En effet, cette branche compte pour plus de 50% de son chiffre d'affaire en s'établissant à 10,4 milliards de dollars (8,08 milliards d'euros). En France, Teva est présent sous quatre entités : Ivax Pharmaceuticals (médicaments dans le respiratoire), Teva classic (génériques et services support), Teva santé (conditionnement) et Teva Pharma (R&D et produits innovants) (59) ;
- Ebewe : c'est un laboratoire autrichien racheté en 2009 par Novartis pour 925 millions d'euros (100). Ebewe rejoint donc Sandoz, filiale générique de Novartis. Sandoz est le deuxième plus gros laboratoire mondial de générique : il est présent dans le domaine cardiovasculaire, les anti-infectieux, les maladies du système digestif et le système

---

<sup>72</sup> Avec un taux de change de 0,7767 au 05/07/2013

nerveux central (59). En 2012, Sandoz réalise un chiffre d'affaire de 8,7 milliards de dollars (6,76 milliards d'euros)<sup>73</sup> dont 5,4 millions en France (101) ;

- Hospira : c'est le leader mondial des médicaments injectables. En 2012, il a totalisé un chiffre d'affaire de 4,1 milliards de dollars (3,18 milliards d'euros)<sup>74</sup> (102). Il répertorie au sein de son catalogue plus de 130 spécialités injectables génériques disponibles en plus de 600 dosages et formulations en onco-hématologie, anesthésie et soins intensifs (60).

### ***B - Adaptation aux exigences des établissements***

Sur la quinzaine de laboratoires génériques qui existent en France, il est pointé du doigt le fait que seulement quatre ou cinq arrivent à rester compétitifs en proposant des offres adaptées au marché hospitalier. En effet, ce dernier requiert des spécifications dont peu de laboratoires ont l'expertise. Ainsi, le conditionnement unitaire reste un problème majeur dans l'accès de nombreux laboratoires, les hôpitaux refusant le reconditionnement pour des raisons de sécurité (lots et péremption). De même, des gammes complètes en termes de dosage ainsi que de forme galénique sont recherchées, cela dans un souci de sécurité. Enfin, les ruptures de stock e

t d'approvisionnement donnent lieu à des achats à la charge des titulaires défaillants éliminant dès le départ de nombreux candidats (49).

Ainsi, même si le prix demeure un facteur important, jusqu'à 70% de la note finale prise en compte pour le résultat d'un appel d'offres pourra s'appuyer sur le conditionnement, l'amplitude de la gamme, la logistique ainsi que les prestations techniques (réduction des ruptures de stock, information sur le médicament).

## **II - Laboratoires de médicaments princeps**

Cette partie est consacrée aux stratégies des laboratoires princeps afin de limiter la

---

<sup>73</sup> Avec un taux de change de 0,7767 au 05/07/2013

<sup>74</sup> Avec un taux de change de 0,7767 au 05/07/2013

pénétration des médicaments génériques à l'hôpital. Dans un premier temps les stratégies illégales seront mises en exergue grâce à des études de cas tirées de l'autorité de la concurrence puis un dans second temps, les méthodes légales seront passées au crible.

## ***A – Stratégies anti génériques illégales***

### 1) GlaxoSmithKline versus Favelab et Panpharma (60)

Le laboratoire Flavelab obtient en décembre 1997 une AMM pour la céfuroxime sodique puis en mars 1998 l'agrément de vente aux hôpitaux. Ce même mois, Flavelab commence donc à répondre aux appels d'offres des hôpitaux. GSK qui estime que son CCP se termine en mai 1999 assigne Flavelab pour contrefaçon mais cette demande est déboutée.

Les prix de Flavelab sont alors nettement inférieurs à ceux de GSK dont la directrice commerciale commente : « Il fallait réagir et adapter notre niveau de prix à l'offre de Flavelab. Cette adaptation s'est faite progressivement et au cas par cas ». Cette diminution s'opère en 2000 pour tous les marchés où GSK a un concurrent. Ce dernier remporte ainsi 29 appels d'offre, Flavelab trois et Panpharma un seul.

En 2000, Flavelab saisit le conseil de la concurrence pour des pratiques de prix de GSK anormalement bas. En 2001, Flavelab est déclaré en cessation de paiement et racheté en 2002 par Panpharma.

Le laboratoire GSK ne fabriquait pas lui-même Zinnat® injectable (cefuroxime sodique princeps) mais la production était sous-traitée à Adescha qui les vendait par la suite à GSK. Or, des prix de vente aux hôpitaux inférieurs au prix d'achat de ces spécialités par GSK ont pu être constatés.

Ainsi, si on prend l'exemple du groupement d'achat d'Indre et Loire en 1999 on s'aperçoit que GSK a vendu du Zinnat® 750mg et 1,5g respectivement plus de 50 et 60 fois moins cher que ce qu'il l'avait acheté. De plus, ces prix anormalement bas furent ciblés seulement aux appels d'offres où il y avait de la concurrence.

GSK, pratiquait également des remises conditionnées à l'achat de plusieurs

spécialités :

- Zinnat® en comprimé et Zinnat® injectable : Ainsi, GSK a remporté en appel d'offres pour le CHU de Clermont Ferrand en 1999 contre Panpharma en proposant du Zinnat® injectable plus cher. On rappelle qu'à l'époque aucun générique du Zinnat en forme orale n'existe ;
- Zovirax® injectable et Zinnat® injectable : En 1999, GSK a remporté des appels d'offre pour les CHU de Dax, Périgueux, les groupements d'achat charentais et d'Indre et Loire en pratiquant des prix plus faible sur le Zinnat® injectable s'il était commandé avec du Zovirax® injectable. On rappellera que en 1999 et en 2000 GSK détient respectivement plus de 99% et plus de 90% des PDM de marché en valeur et en volume de l'aciclovir injectable à l'hôpital et bénéficie donc d'une position ultra-dominante ;

Ainsi comme décrit dans le code du commerce (CDC): « Est prohibée, dans les conditions prévues à l'article L. 420-1, l'exploitation abusive par une entreprise ou un groupe d'entreprises d'une position dominante sur le marché intérieur ou une partie substantielle de celui-ci. Ces abus peuvent notamment consister en refus de vente, en ventes liées ou en conditions de vente discriminatoires ainsi que dans la rupture de relations commerciales établies, au seul motif que le partenaire refuse de se soumettre à des conditions commerciales injustifiées.

Il est en outre prohibé, dès lors qu'elle est susceptible d'affecter le fonctionnement ou la structure de la concurrence, l'exploitation abusive par une entreprise ou un groupe d'entreprises de l'état de dépendance économique dans lequel se trouve à son égard une entreprise cliente ou fournisseur. Ces abus peuvent notamment consister en refus de vente, en ventes liées, en pratiques discriminatoires visées au I de l'article L. 442-6 ou en accords de gamme »<sup>75</sup>.

GSK a donc été jugé coupable de pratiques anticoncurrentielles sur les années 1999 et 2000 comme suit :

- pratiques de prix prédateur sur le marché des céphalosporines de deuxième génération. Pour rappel, la pratique des prix prédateurs consiste pour une

---

<sup>75</sup> Article L. 420-2 CDC

entreprise en situation dominante à proposer ses services ou produits à des prix en dessous de ses coûts totaux afin d'évincer ses concurrents et/ou de gagner des parts de marché (67) ;

- renforcement de ces prix prédateurs en pratiquant des remises couplées en Zinnat® injectable et Zovirax® injectable®.

GSK a été condamné à :

- payer 10 millions d'euros d'amende ;
- faire publier dans « Les Echos », « Gestion hospitalière » et « Décision Santé – Le pharmacien Hôpital » un texte informant sur ses pratiques anticoncurrentielles concernant ce dossier.

## 2) Abbott versus Belamont (68)

Les faits pour lesquels ont été condamnés la société Abbott ont été relevés à partir de 1992, date de l'expiration du brevet du Forene® (isoflurane) et de l'apparition du médicament générique par le laboratoire Belamont.

Les anesthésiques sont vendus sous forme liquide dans des flacons puis utilisés sous forme de vapeur. Ainsi, c'est un évaporateur (ou cuve) qui permet cette transformation. Chaque anesthésique bénéficie d'un évaporateur spécifique (dépendant des caractéristiques physico chimiques du produit). Le système comprend également un respirateur qui permet de contrôler le déroulement de l'anesthésie. Sur un respirateur donné, peuvent être greffés différents évaporateurs. En règle générale, il était couplé un évaporateur à halothane au respirateur. Ainsi, pour favoriser l'utilisation d'isoflurane, la société Abbott prêtait des cuves aux établissements de santé et cela gratuitement. Fin 1992, 6900 salles d'opérations sur 10000 étaient équipées de cuves spécifiques pour isoflurane. La société Abbott a donc décidé de n'autoriser l'utilisation de ses cuves prêtées que pour l'utilisation de son médicament et pas du générique. La société Belamont, non consciente de cette pratique a donc demandé à Rhône-Poulenc de lui fournir 800 cuves en 1994.

La société Belamont a été confrontée à deux problèmes :

- ses prix de revient étaient supérieurs à ceux d'Abbott comme le montre le tableau ci-dessous ;

**Figure 9 :** prix de vente de l'isoflurane aux hôpitaux par Abbot et Belamont entre 1992 et 1996

Prix de vente du produit par le fabricant d'Isoflurane au distributeur français :	Abbot	Belamont
1993	146,8	300
1994		244,15
Prix de vente moyen sur le marché français :	Abbot	Belamont
1992	386	378
1993	352	356
1994	292	282
1995	189	193
1996	151	157

(unité = FF par flacon).

- pour être sélectionné lors des appels d'offre, il fallait soit fournir un prix au moins aussi bas que le concurrent et fournir des cuves, soit ne pas fournir de cuve et proposer un prix inférieur de 40 francs par flacons par rapport aux concurrents. Ainsi seulement quatre offres sur 47 en 1993 dans les hôpitaux ont été faites et aucune dans le privé. En 1994, 11 offres sur 65 furent compétitives dans le public et deux sur cinq dans le privé.

Lors des commandes d'isoflurane aussi bien dans le public que dans le privé, des négociations peuvent avoir lieu et le prix initialement proposé peut changer. Ainsi l'enquête a démontré que :

- dans le secteur privé, entre 1993 et 1994, Abbott a ajusté ses prix en proposant des prix légèrement inférieurs à Belamont dans le but de conserver les marchés de Association des Groupements d'Achat Privés (AGAP) pour la région de Nancy et l'Association des Cliniques Toulousaines pour les Achats (ACTA) ;
- dans le secteur public en 1993 et 1994, Abbott a réajusté ses prix pour se positionner à des prix inférieurs à Belamont ou offert des flacons. De plus, Abbott a établi des

arguments aux établissements quant aux problèmes à gérer si ils ne disposaient pas de cuves adaptées.

Enfin Abbott a mis en place un système de tarification spéciale avec les centrales d'achat d'établissements privés. On se focalisera sur la période 1992 -1995 pour ce paragraphe :

- la CAHP (Centrale d'Achat de l'Hospitalisation Privée) bénéficiait de 20% de PDM sur cette période. Avant l'arrivée de générique, les prix de l'isoflurane étaient fixés quantitativement en fonction des commandes de chacun. Mais en 1993, un nouveau système de tarification est apparu. Si 45000 unités étaient commandées, alors une remise de 8% était accordée au prorata de la commande de chaque établissement de la CAHP. En 1993, Abbott avait le monopole sur la CAHP. En 1994, un partenariat exclusif de deux ans a été signé avec chaque établissement de la CAHP assorti d'un prix maximum garanti, plus des remises en fonction de l'accroissement de la consommation de ce médicament et enfin une prime de fidélité calculée sur tous les produits Abbott présents à l'hôpital ;
- la Centrale d'Achat Conseil Information des Cliniques (CACIC) représentait sur cette période 8% de PDM de l'isoflurane. En 1993, Abbott a contacté la CACIC (qui regroupe 400 cliniques) pour lui proposer la même offre qu'à la CAHP. Or, la CACIC est une centrale de référencement mais pas d'achat ; elle a donc transmis cette offre à tous ses membres qui ont tous accepté et signé un contrat d'exclusivité avec Abbott contre une remise de 8% (sauf une clinique). En 1994, une offre similaire à celle de la CAHP pour la même année fut faite ;
- le Club H représentait 5% de PDM de l'isoflurane. Abbott a consenti en 1993 et 1994 des remises respectives de 3% et 4,5% à conditions de dépasser 10000 unités achetées.

La société Abbott est finalement condamnée à payer une amende de 2 millions de francs car jugée coupable (aux vus de l'article L. 420-2 du code du commerce et de l'article 82 instituant la communauté européenne précédemment cités) :

- d'adaptation de son niveau de prix afin d'évincer son concurrent à savoir le laboratoire

Belamont ;

- de mise en place des systèmes de tarification auprès de centrales d'achats qui ont favorisé l'achat exclusif d'isoflurane à Abbott (CAHP, CACIC, Club H).

### 3) Ratiopharm versus Janssen-Cilag France (69)

Avant la commercialisation du générique et pendant la phase réglementaire d'obtention de l'AMM, Janssen-Cilag a contacté l'ANSM afin de contester la bioéquivalence des génériques à base de fentanyl et de mettre en doute la substitution possible du Durogesic® par le fentanyl Ratiopharm, notamment via deux courriers datés du 25 mars 2008 et du 14 avril 2008. Or, les demandes d'AMM par Ratiopharm ont été déposées au niveau européen et la Commission Européenne a rendu un avis favorable le 23 octobre 2007. Cette dernière a communiqué cette décision à l'ANSM dans les 30 jours et l'ANSM devait alors accorder l'AMM française dans les 30 jours suivant. Les AMM ont été accordés les 27 et 28 juillet 2008 soit 9 mois après la décision de la Commission Européenne. De plus, l'inscription au répertoire générique, nécessaire pour la substitution n'a été faite que le 10 décembre 2008. Ratiopharm a donc du attendre plus de 13 mois entre l'avis de la Commission Européenne et une possible substitution du Durogesic® par son générique.

Le laboratoire Janssen a mis en place une campagne de dénigrement du générique du Durogesic® en interprétant de façon ambiguë les courriers de l'Afssaps et en communiquant :

- dans la presse en faisant une campagne d'information avec notamment un communiqué dans le quotidien du pharmacien mettant en garde contre la substitution du Durogesic® ;
- via des courriers distribués aux pharmacies d'officines ainsi qu'à l'OCP (grossiste répartiteur) en même temps que les médicaments Janssen-Cilag et confirmé par des pharmaciens de décembre 2008 à février 2009. Ces courriers reprenaient la déclaration du directeur de l'ANSM et rajoutaient « notamment la substitution de la spécialité de référence du Durogesic par la spécialité de référence peut entraîner... », alors que la

lettre de l'ANSM parle de tous type de substitution en les énumérant et sans citer de nom de spécialité ;

- via des appels téléphoniques au près de médecins et de pharmaciens par l'intermédiaire de Depolabo en février et mars 2009 ;
- via des réunions regroupant médecins et pharmaciens mises en place par l'intermédiaire de l'OCP en février et mars 2009 quant à la non équivalence entre princeps et générique et au fait que le générique était commercialisé sous forme de réservoir (élément faux le générique étant lui aussi sous forme matricielle).

On rappellera que depuis décembre 2008 et l'inscription au répertoire des génériques par l'ANSM, la bioéquivalence du produit était démontrée

Enfin, Janssen a proposé des prix très bas, voire gratuits à plusieurs marchés hospitaliers ainsi qu'à des centrales d'achat de cliniques privées. Ainsi, un groupement hospitalier UNI-HA constitué de 29 CHU a reçu pour l'année 2009 une offre pour laquelle le prix du Durogesic était quasi nul. Ces mêmes prix ont été constatés également en 2009 pour les groupements d'achat de clinique CACIC, CAHP et Club H.

La part de marché de Janssen en volume ou en valeur aussi bien en ville qu'à l'hôpital reste très importante car au moins égale à 95%. Ainsi, même si le Conseil de la concurrence confirme que certaines offres ont été faites en dessous du prix de revient unitaire du Durogesic, il ne peut pas conclure à ce stade de l'investigation à des prix prédateurs.

Le Conseil a donc reconnu une campagne de dénigrement du fentanyl générique et poursuit l'instruction quant aux procédés de prix prédateurs et de tentatives d'influence de l'ANSM ces deux derniers points ne pouvant être démontrés à ce jour.

#### 4) Sandoz vs le ministre de la santé (74)

Les laboratoires Sandoz ont mis en place des pratiques commerciales auprès des établissements de santé consistant en l'attribution de remises sur tous les médicaments

Sandoz à condition que les établissements de santé achètent un volume donné de spécialités dites « prioritaires ». Etaient concernés par ces spécialités les médicaments pour lesquels il existait un générique. Si le quota de spécialités « prioritaires » n'était pas atteint par l'hôpital, alors ce dernier ne recevait pas de remise, y compris pour les spécialités sous monopole de Sandoz et donc la ciclosporine. Ces remises étaient comprises entre 0,25% et 2%. Le prix élevé de la ciclosporine ne faisait qu'accentuer le choix des hôpitaux vers Sandoz.

Ainsi au CHU de Caen, les laboratoires de Laphal en 1995 et Irex en 1996 ont proposé un générique de la bromocriptine à 0,65 francs l'unité contre 1,13 francs en 1995 et 1,07 francs en 1996 pour Sandoz. Ce CHU s'est vu donné une remise de 1,3% sur tous les médicaments commandés s'il consentait à prendre également Sandoz pour le marché de l'étoposide et du calcium.

Ces mêmes pratiques ont été observées au cours des années 1995 et 1996 au CHU de Toulouse ainsi qu'au cours de l'année 1996 pour le CHU de Clermont-Ferrand.

Entre 1994 et 1996, le marché de l'étoposide a été remporté plusieurs fois par Sandoz aux CHU de Caen (1994 et 1996), Toulouse (1994 et 1995), Montpellier (1994 et 1995), Tours (1994) alors que les prix proposés étaient plus élevés que les génériques proposés par Pierre Fabre Médicaments et Sanofi.

Or, comme le stipule La Cour de Justice des Communautés Européennes : « Le fait pour une entreprise se trouvant dans une position dominante sur un marché, de lier –fut ce à leur demande- des acheteurs par une obligation ou promesse de s'approvisionner sur la totalité ou une part considérable de leur besoin, exclusivement auprès de ladite entreprise, constitue une exploitation abusive d'une position dominante, au sens de l'article 86 du traité soit que l'obligation en question soit stipulée sans plus, soit qu'elle trouve sa contrepartie dans l'attribution de rabais ».

Ainsi, la société Sandoz qui détenait le monopole de la ciclosporine a tenté de fidéliser des établissements de santé en accordant des remises conditionnées à l'achat de spécialités mises en concurrence. Ces remises étaient accordées sur l'ensemble des produits achetés y compris sur les produits sous monopole. Enfin, on notera que la ciclosporine était très onéreuse et que son prix de vente accordé aux établissements de santé augmentait chaque année.

La société Sandoz a donc été condamnée en vertu de l'article L. 420-2 du commerce précédemment cité à une amende de 7,8 millions d'euros ainsi qu'à publier la décision du Conseil de la concurrence sous trois mois au Moniteur Hospitalier.

## 5) Le laboratoire Lundbeck

La Commission européenne a lancé en 2009 une enquête sur les accords dits « pay for delay »<sup>76</sup> entre les laboratoires de médicaments princeps et les laboratoires de médicaments génériques (83). Une enquête a donc été ouverte concernant le laboratoire Lundbeck en juillet 2010 (85).

Ainsi, en 2002 le laboratoire Lundbeck a passé des accords avec les laboratoires génériques Merck KGaA, Merck Generics Limited, Arrow, Alpharma et Ranbaxy concernant le citalopram que Lundbeck était le seul à commercialiser à l'époque et qui était le médicament le plus vendu par ce laboratoire (84). Ces pratiques sont contraires à l'article 101 du traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne : « Sont incompatibles avec le marché intérieur et interdits tous accords entre entreprises, toutes décisions d'associations d'entreprises et toutes pratiques concertées, qui sont susceptibles d'affecter le commerce entre États membres et qui ont pour objet ou pour effet d'empêcher, de restreindre ou de fausser le jeu de la concurrence à l'intérieur du marché intérieur, et notamment ceux qui consistent à :

- a) fixer de façon directe ou indirecte les prix d'achat ou de vente ou d'autres conditions de transaction,
- b) limiter ou contrôler la production, les débouchés, le développement technique ou les investissements,
- c) répartir les marchés ou les sources d'approvisionnement,

---

<sup>76</sup> Payer pour retarder

d) appliquer, à l'égard de partenaires commerciaux, des conditions inégales à des prestations équivalentes en leur infligeant de ce fait un désavantage dans la concurrence,

e) subordonner la conclusion de contrats à l'acceptation, par les partenaires, de prestations supplémentaires qui, par leur nature ou selon les usages commerciaux, n'ont pas de lien avec l'objet de ces contrats. » (86).

L'enquête a démontré que :

- Lundbeck avait payé les laboratoires pharmaceutiques sus cités des dizaines de millions d'euros chacun pour que ces derniers ne commercialisent pas de version générique du citalopram. L'enquête précise qu'un laboratoire avait déjà commencé à commercialiser ce générique et que d'autres « avaient engagés des préparatifs sérieux dans ce but » (84). Les documents de Lundbeck font référence à un « club » et à « une pile de \$\$\$ » à répartir ;
- Lundbeck a acheté aux laboratoires génériques, des quantités très importantes du générique du citalopram dans le seul but de les détruire.

Les entreprises concernées ont donc été condamnées aux sanctions suivantes (84) :

- Lundbeck : 93,8 millions d'euros d'amende ;
- Merck : 29,2 millions d'euros d'amende ;
- Alpharma : 10,5 millions d'euros d'amende ;
- Arrow : 20,2 millions d'euros d'amende ;
- Ranbaxy : 10,3 millions d'euros d'amende.

Il s'agit ici des premières sanctions depuis l'enquête générale sur le secteur pharmaceutique lancé en 2009 par la Commission européenne. (84). Néanmoins, Bruno Lasserre, président de l'Autorité de la concurrence a défini la priorité 2013 comme étant de se « pencher sur l'industrie du médicament » (87).

Cette volonté transparait ainsi dans les griefs rendus récemment, faisant suite aux enquêtes :

- la Commission européenne a fait part de ses griefs à Servier ainsi qu'aux laboratoires génériques Niche/Unichem, Matrix (devenu Mylan), Teva KrKa, Lupin, concernant les pratiques de ces laboratoires visant à retarder la sortie du générique du périndopril par des ententes. De plus, ces griefs concernent également l'acquisition par Servier des rares technologies concurrentes dans le but de retarder la sortie de génériques (88). L'enquête est actuellement en cours mais si ces griefs sont avérés, ils constitueraient des violations des articles 101 (pratiques commerciales restrictives) et 102 (abus de position dominante) du traité du fonctionnement de l'Union européenne ;
  
- la Commission européenne a fait part de ses griefs à Johnson & Johnson et Novartis concernant les pratiques visant à retarder la commercialisation du générique du fentanyl aux Pays-Bas. Ainsi, Janssen-Cilag (filiale néerlandaise de J&J) a passé un accord avec Sandoz (filiale générique de Novartis) garantissant un versement annuel en monétaire tant que Sandoz ne commercialiserait pas de générique du fentanyl (89). L'enquête est toujours en cours mais si les faits sont avérés ils constitueraient une violation de l'article 101 du traité du fonctionnement de l'Union européenne.

## 6) Les sanctions

### ***a) L'Autorité de la concurrence***

« L'Autorité de la concurrence est une autorité administrative indépendante, spécialisée dans le contrôle des pratiques anticoncurrentielles, l'expertise du fonctionnement des marchés et le contrôle des opérations de concentration. Au service du consommateur, elle a pour objectif de veiller au libre jeu de la concurrence et d'apporter son concours au fonctionnement concurrentiel des marchés aux échelons européen et international. » (93).

L'Autorité peut également agir au niveau européen et international<sup>77</sup>. Pour cela, l'Autorité peut échanger des informations avec d'autres Autorités de la concurrence<sup>78</sup> ou

---

<sup>77</sup> Article L. 461-1 CDC

<sup>78</sup> Article L. 462-9 CDC

aider la Commission européenne ou les autres Autorités dans leurs enquêtes<sup>79</sup>. Ainsi, il existe un réseau européen de concurrence (REC) et un réseau international de concurrence (RIC).

Le REC réunit les Autorités de la concurrence des 27 états membres de l'Union européenne (une autorité par état membre) et a pour objectif de donner une cohérence au niveau européen à la politique anticoncurrentielle (94). Les 27 Autorités de la concurrence forment un Comité consultatif antitrust. Ce Comité doit obligatoirement être consulté par la Commission européenne avant de prendre toute décision en matière d'entente ou d'abus de position dominante.

Le RIC est une organisation qui permet aux professionnels travaillant dans le domaine de la concurrence de dialoguer entre eux et d'essayer d'harmoniser leurs réglementations. Le RIC ne fait que proposer des idées de consensus ou d'harmonisation qui pourront être par la suite adoptés par des pays dans le cadre d'accords bilatéraux ou multilatéraux. En aucun cas, il ne se substituera à une autorité compétente ni n'édicterà des règles (95).

L'Autorité de la concurrence dispose de sanctions pécuniaires afin de répondre aux infractions d'ententes ou d'abus de position dominante. On notera la nature de ces sanctions<sup>80</sup> :

- « Les sanctions pécuniaires sont proportionnées à la gravité des faits reprochés, à l'importance du dommage causé à l'économie, à la situation de l'organisme ou de l'entreprise sanctionné ou du groupe auquel l'entreprise appartient et à l'éventuelle répétition de pratiques prohibées par le présent titre. Elles sont déterminées individuellement pour chaque entreprise ou organisme sanctionné et de façon motivée pour chaque sanction » ;
- si le contrevenant n'est pas une entreprise la sanction maximale sera de 3 millions d'euros ;

---

<sup>79</sup> Article L. 4501-1 CDC

<sup>80</sup> Article L.464-2 CDC

- si le contrevenant est une entreprise, le montant maximum est égal à 10% du chiffre d'affaire mondial de l'entreprise.

De plus, l'Autorité peut fixer des astreintes s'élevant au maximum à 5% du chiffre d'affaire journalier par jour de retard à compter de la date qu'elle fixe pour obliger l'entreprise sanctionnée à stopper ses pratiques.

Enfin, l'Autorité peut ordonner la publication, la diffusion ou l'affichage de la décision qu'elle a rendue ou de l'un de ses extraits selon les modalités qu'elle exige (taille de police, journal, etc.)<sup>81</sup>.

On ajoutera qu'une exonération totale ou partielle des sanctions pécuniaires est possible si l'entreprise coopère avec l'Autorité et lui transmet des informations dont elle ne disposait pas et qui vont conduire à la découverte de pratiques d'ententes ou d'abus de position dominante.

### ***b) La Commission Européenne***

En 2006, la Commission européenne a durci les amendes concernant les pratiques commerciales restrictives et abus de position dominante, la dernière modification datant de 1998. Ainsi, trois nouvelles dispositions sont rentrées en vigueur (90) :

- les amendes prennent en compte la durée de l'infraction. Ainsi, l'amende pourra s'élever jusqu'à 30% des ventes annuelles du produit multiplié par le nombre d'années de l'infraction ;
- une nouvelle amende est créée : le droit d'entrée. Elle pourra être infligée à n'importe quelle entreprise s'adonnant à des pratiques d'entente et cela quelque soit la durée. On précisera que cette amende est comprise entre 15% et 25% du chiffre d'affaire annuel du produit concerné ;
- les amendes sont rendues plus strictes en cas de récidive. Auparavant, une majoration de l'amende pouvant aller jusqu'à 50% pouvait avoir lieu. Elle est maintenant plafonnée

---

<sup>81</sup> Article L. 464-2 CDC

à 100%. Le statut de récidive ne tiendra plus seulement compte des sanctions rendues par la Commission européenne mais également par les Autorités nationales de la concurrence.

On notera que la sanction maximale reste plafonnée à 10% du chiffre d'affaire total de l'entreprise.

Enfin, on ajoutera qu'un statut de clémence existe pour les entreprises coopérant avec la Commission. Dans ce cadre, l'entreprise coopérant peut demander l'immunité d'amende ou une réduction des amendes normalement infligées (92).

Toutes les dispositions de fixation des amendes sont regroupées au sein des « lignes directrices pour le calcul des amendes » (91).

## ***B - Les stratégies anti génériques légales***

On a pu constater au cours du chapitre précédent, grâce aux décisions rendues par les instances françaises et européennes, les manœuvres illégales mises en place par les laboratoires pharmaceutiques afin de limiter la pénétration des médicaments génériques sur le marché : prix prédateurs, campagnes de dénigrement, abus de position dominante, ententes illégales.

Nous allons maintenant nous pencher sur les moyens légaux utilisés par ces mêmes laboratoires afin de contrer le plus efficacement possible la commercialisation et le développement des médicaments génériques.

### **1) Le dépôt brevets multiples**

Les laboratoires déposent une multiplicité de brevets différents pour un médicament donné : sur la molécule, le procédé de fabrication, les métabolites, les processus de synthèse, les indications.... et cela afin d'une part d'augmenter la durée d'exclusivité d'exploitation de la molécule, les brevets n'étant pas tous déposés en même

temps et d'autre part de compliquer la tâche des laboratoires de médicaments génériques.

Ce cas de figure peut arriver dans deux situations bien distinctes (103) :

- les laboratoires génériques menacent la validité du brevet initial (celui de la molécule) avant sa date d'expiration escomptée par le laboratoire princeps. Ce dernier dépose alors plusieurs autres brevets afin de s'assurer que son médicament sera exempt de concurrence jusqu'à la durée qu'il prévoyait dès le départ ;
- le laboratoire princeps veut augmenter la durée de son monopole dans l'exploitation de son médicament. Il dépose alors de nouveaux brevets après l'expiration de son brevet principal une fois que des laboratoires génériques ont fait part de leur intention de rentrer sur le marché ;
- dans certaines circonstances ces nouveaux brevets sont déposés afin de faciliter la commercialisation par la suite de nouveaux médicaments sensiblement similaire mais avec une légère différence en terme de dosage ou de formulation. Nous traiterons cet aspect là dans la sous-partie 4) de cette même partie.

Dans les deux cas, ces brevets secondaires permettent une protection plus large que celle du simple principe actif. Un laboratoire princeps s'exprime sur ce sujet : « To maximize patent coverage on our commercial products, patent applications will also in general be filed to cover any novel potentially commercially important aspect of products such as processes, formulations, additional pharmaceutical or other indications and salts/solvates/physical forms (so called 'secondary' or 'subsidiary' patent protection) »<sup>82</sup> (103).

Ainsi, GSK, deux ans avant l'expiration du brevet de l'Augmentin, a déposé quatre nouveaux brevets aux Etats-Unis pour ce médicament (97). Un laboratoire de médicaments princeps s'exprime ainsi sur le sujet : « I suppose we have all had

---

<sup>82</sup> « Afin de maximiser la protection des brevets sur nos produits, une demande de brevet sera formulée afin de protéger chaque aspect commercialement important du produit : fabrication, formulation, nouvelles indications et formes sels/solvants/formes physiques (aussi appelés brevets « secondaires »). »

conversations around "how can we block generic manufacturers. [...] Don't play games in patenting new salt forms too late, the generics are starting earlier and earlier. Get claims on key intermediates that cover a number of routes. [...]"<sup>83</sup> et rajoute "Secondary patents will not stop generic competition indefinitely but may delay generics for a number of years, at best protecting the originator's revenue for a period of time."<sup>84</sup> (99). On remarque ici l'importance accordée par ces laboratoires au moment du brevetage (ici des formes pharmaceutiques).

Une autre méthode est celle des brevets divisés. Elle consiste en la séparation du brevet principal en une série d'autres brevets dont le cadre de protection est plus étroit. Ces brevets vont alors protéger le médicament de la même façon que le brevet principal (ni plus, ni moins) et pendant la même durée. Ainsi, cette division peut être opérée n'importe quand pendant la durée du brevet principal mais quoi qu'il arrive les nouveaux brevets auront pour échéance celle du brevet principal (103). Un laboratoire princeps déclare à la Commission européenne « What can be done apart from extending the basic patent on the active compound ? (API) File divisionals or new applications relative to the specific API – narrower claims are easier to defend and enforce »<sup>85</sup> (103).

Ces brevets peuvent être déposés même si le brevet principal a été refusé ou révoqué. Chaque nouveau brevet est étudié alors séparément ce qui sème le doute au niveau juridique (car l'examen de ces brevets prend beaucoup plus de temps que l'examen du brevet initial), chez les laboratoires génériques quant à l'infraction d'un de ces brevets divisés (dont on ne sait pas si il sera accordé ou pas). Ainsi un cabinet spécialisé dans la propriété intellectuelle déclare : « Filing as many divisional patent applications as wanted, by the applicant at any time during the pendency of a parent

---

<sup>83</sup> « Nous avons tous eu des conversations sur comment bloquer les laboratoires de médicaments génériques (...) Ne vous amusez pas à breveter une nouvelle forme de sel trop tard, les génériques sont commercialisés de plus en plus tôt. Faites des demandes sur les intermédiaires clés qui couvrent de nombreuses routes de synthèse. »

<sup>84</sup> « Les brevets secondaires ne vont pas stopper l'arrivée des génériques indéfiniment mais ils peuvent retarder leur arrivée de quelques années et protéger ainsi les revenus engendrés par le princeps pendant un peu plus de temps. »

<sup>85</sup> « Que peut-on faire mis à part étendre la durée de validité du brevet sur la substance active ? Déposer des brevets divisés - les revendications moins étendues sont plus faciles à défendre et faire valoir. »

application, generate legal uncertainty and unpredictability for third parties facing the pending patent applications »<sup>86</sup> (103).

Ainsi, sur 43 laboratoires princeps questionnés par la Commission européenne, 36 détiennent des documents internes de stratégie concernant le dépôt de brevet multiples dans le but de retarder la commercialisation des génériques. (Extrait de l'une de ces stratégies : « Better to have patent which might not be « rock solid » than no patent. All patents and applications create a hurdle/problem for a competitor »<sup>87</sup>. On notera que plus la molécule engendre un chiffre d'affaire important et plus le nombre de brevets déposés est important. Cela est le plus marquant au niveau des 20 molécules les plus vendues au sein de l'Union Européenne : on arrive jusqu'à presque 100 brevets par médicaments (103). Concernant les brevets sur les médicaments en général on a un ratio de brevets initial comparé aux brevets secondaires de 1/7. On peut donc en conclure qu'il existe dans l'Union Européenne pour les médicaments princeps sept fois plus de brevets secondaires que primaires.

On peut ainsi voir sur l'annexe 15 que sur les 20 médicaments les plus vendus dans les états membres de l'Union Européenne, le nombre de brevet croit de façon linéaire avec la vie du médicament. On a un maximum de dépôts de brevet au moment où le premier brevet touche à sa fin.

En conclusion que ce soit par des brevets secondaires ou la division du brevet principal, les méthodes employées par les laboratoires princeps permettent d'enrayer la commercialisation des génériques. En effet, en créant un cadre légal très complexe (division) et en brevetant en dehors du principe actif (jusqu'à 100 brevets par médicaments), les laboratoires génériques naviguent dans le flou.

## 2) Les actions en justice

---

<sup>86</sup> « Faire des demandes de brevets divisés durant la période de validité du brevet principal crée une incertitude et une imprédictibilité pour les laboratoires génériques quant à la violation de ces brevets. »

<sup>87</sup> « Mieux vaut avoir des brevets qui ne sont pas à toute épreuve que pas de brevet du tout. Quoi qu'il arrive, ils représenteront des obstacles pour les compétiteurs. »

Les laboratoires de médicaments princeps entament une action en justice contre les laboratoires de médicament générique pour contrefaçon (mise en cause de l'expiration du brevet) ou mise en cause de la bioéquivalence. Ces procédures sont répandues aux Etats-Unis où les génériques ne peuvent pas être commercialisés pendant la durée de l'instruction.

Ainsi, même si les laboratoires princeps perdent la plupart des procès, cela leur permet de gagner un temps précieux d'exploitation de la molécule en monopole (96). Le laboratoire Lilly a ainsi utilisé cette stratégie contre le laboratoire Barr pour le Prozac®, en le poursuivant pour contrefaçon aux Etats-Unis. Les ventes de Prozac® grâce à cette stratégie sont estimées à 4 milliards de dollars supplémentaires par rapport à ce qu'elles auraient été si le générique avait été lancé « normalement » (98).

Néanmoins, ce type de pratiques reste à la limite de la légalité. En effet, des Etats, compagnies d'assurance ou association de consommateurs dénoncent ces phénomènes. BMS a ainsi été condamné pour avoir utilisé ces pratiques afin de retarder la sortie du générique du Buspar® sur le marché américain (96).

En Europe entre 2000 et 2007, on a noté 1337 litiges qui sont restés hors tribunaux entre laboratoires princeps et génériques. Les annexes 19 et 20 nous montrent les pays ainsi que les médicaments les plus concernés par ces litiges. Ainsi, on voit que la France totalise 145 litiges durant cette période se plaçant au troisième rang européen. De même, on note une très forte concentration de ces litiges puisque les 10 molécules les plus litigieuses comptent pour 59% du total (103). On notera que dans 91% des cas les litiges furent initiés par les laboratoires princeps. Cette stratégie est souvent adoptée par ces derniers quand ils savent qu'un générique est sur le point d'entrer sur le marché. Dans 74% des cas, le litige naît d'un désaccord sur la validité du brevet. Enfin, seulement 8% de ces litiges donnent lieu à des arrangements. Dans les autres cas, soit il ne se passe rien (le laboratoire générique décide finalement de ne pas lancer son médicament, le laboratoire princeps n'est pas sûr de la valeur de son brevet...), soit le laboratoire débute une action en justice (103). Même si les procès ne sont pas légion, ils dissuadent de nombreux laboratoires de commercialiser leurs génériques de peur de frais très importants. L'annexe 21 donne un aperçu du courrier type envoyé par le laboratoire princeps en cas de litige.

En Europe entre 2000 et 2007, plus de 700 actions en justice ont été intentés par des laboratoires princeps contre des génériques et seulement 149 ont finalement été jugées. Les annexes 16 et 17 donnent un aperçu du parti lançant la procédure ainsi que de l'issue de ces jugements. On peut ainsi noter que dans 62% des cas, les laboratoires de médicaments génériques ont gagné leur procès.

Ces actions portent sur

- le « patent infringement » : infraction au droit des brevets, intenté par les laboratoires princeps ;
- le « patent non infringement » : non infraction au droit des brevets, intenté par les laboratoires génériques ;
- le « annulment » : annulation du brevet, intenté par les laboratoires génériques.

Là encore, on retrouve un fort tropisme pour les molécules dégageant le chiffre d'affaire le plus important. Ainsi, les 50 molécules les plus vendues entre 2000 et 2007 totalisent 83% des actions en justice (103).

Néanmoins, on aurait pu s'attendre à avoir un nombre d'actions augmentant avec la vie du médicament mais l'évolution du nombre de procès au cours du temps depuis l'obtention de l'AMM est relativement stable (annexe 22).

Sur les 700 procédures, les laboratoires princeps ont demandé 255 fois des injonctions afin de stopper la commercialisation des génériques. Pour obtenir une injonction le laboratoire doit donner des preuves soit de l'urgence de la situation ou un risque de blessure causée par le générique (103). Ces injonctions ont été accordées dans 112 cas (44% en Union Européenne et 50% en France) pour une durée moyenne de 18 mois. Dans 46% de ces 112 cas, le laboratoire générique a reçu un jugement favorable à l'issu du procès. Enfin, on notera que la durée moyenne de ces actions en justice est de 2,8 ans au sein de l'Union Européenne (moins de 1 an en France et plus de 6 ans au Portugal) (99).

De plus, on peut noter que le coût moyen d'un procès de ce type en Union européenne est de 230 000€, et plus précisément 449 000€ en France (103).

### 3) Les arrangements

Souvent, les laboratoires préfèrent trouver un accord entre eux dans les cas de litiges sur des brevets ou dans des cas de litige potentiel. En effet, ces accords permettent de régler une situation qui comme nous l'avons vu précédemment peut être longue, coûteuse et à l'issue incertaine.

Les laboratoires princeps sont plus préoccupés par la probabilité qu'ils ont de gagner la procès (si ils pensent qu'ils ont une chance de le gagner alors ils vont jusqu'au procès) alors que pour les laboratoires génériques, c'est le coût du procès ainsi que des éventuelles réparations qui rentre le plus en compte (103).

Un laboratoire générique s'exprime ainsi de la sorte : « If the cost and time of litigation in respect of the products being subject of litigation would be destructive to our current business and would not allow us to focus on other business objectives, we would rather enter into an agreement on fair terms instead of carrying our dispute or litigation. »<sup>88</sup> (103).

De même un laboratoire princeps déclare « We often settle not because we think that we had a weak case, but because it would have been impossible to obtain an interim injunction against a generic company. Thus, there is no longer any significant commercial benefit in continuing litigation, in particular after the entry of other generic companies »<sup>89</sup> (103).

L'annexe 23 regroupe les cinq raisons les plus importantes pour les laboratoires pharmaceutiques afin de trouver un accord.

Ainsi, entre 2000 et 2008, 207 arrangements ont été établis concernant 49 médicaments (63% des molécules dont le brevet expirait entre 2000 et 2007). Dans 48% de ces arrangements, les laboratoires génériques avaient d'une façon ou d'une autre un accès limité au marché pour ses médicaments (par exemple une clause qui

---

<sup>88</sup> « Si le coût et le temps du litige semble délétère à notre activité actuelle et ne nous permet pas de nous projeter vers d'autres activités, nous préférons trouver un arrangement plutôt que de continuer vers un procès. »

<sup>89</sup> « Nous trouvons souvent des arrangements avec les laboratoires génériques, non pas parce que nous ne pensons pas perdre le procès mais car il est impossible d'obtenir une injonction contre eux. Il n'y a alors plus d'intérêt commercial surtout une fois que le générique a été commercialisé »

reconnait le brevet du princeps valide jusqu'à une date donnée, licence d'exploitation donnée par le laboratoire princeps...). En contrepartie, ce dernier recevait un bénéfice financier soit directement en cash, soit via un accord de distribution (le laboratoire générique devient un distributeur d'un médicament princeps) ou autre. Ainsi, l'annexe 44 regroupe les vingt arrangements pour lesquels les sommes en cash ont été les plus importantes. Entre 2000 et 2008 le total excède 200 millions d'euros (99).

#### 4) La diversification

Elle permet de détourner une partie des prescriptions/délivrances de médicaments qui auraient été initialement faite en générique vers les nouvelles spécialités. Cette diversification prend différents aspects (96) :

- le développement d'une nouvelle formulation : changement de la voie d'administration ou de la forme galénique (libération prolongée, oro-dispersible...) peu avant l'expiration du brevet. Le laboratoire va mettre en avant ces nouvelles formes qui vont peu à peu remplacer la forme initiale ;
- la mise à disposition de nouveaux dosages. Ils peuvent soit servir à diminuer le nombre de prises quotidiennes (Glucophage® 1000 mg) ou diminuer la quantité de principe actif administré quotidiennement sans engendrer de baisse d'effet thérapeutique (Lipanthyl® 160 mg qui vient remplacer Lipanthyl® 200 mg) ;
- l'association de plusieurs molécules entre elles : on peut par exemple citer le Tareg® (valsartan) et le CoTareg® (valsartan + hydrochlorithiazide) tous les deux indiqués dans le cadre du traitement de l'hypertension artérielle ;
- le développement de médicaments très proches du médicament initial (sels, isomères, dérivés de la molécule...) mais avec une amélioration substantielle de telle façon que le médicament initial n'est presque plus utilisé. Ce phénomène est renforcé par des prix souvent inférieurs (ASMR faible). On peut citer par exemple citer le laboratoire AstraZeneca qui a tout d'abord commercialisé le Mopral® (oméprazole) puis l'Inexium

(esomeprazole, ASMR IV) isomère S de l'oméprazole. Les résultats de cette stratégie sont regroupés à l'annexe 13. Ainsi, on peut voir que par exemple aux Etats-Unis, un lancement de l'Inexium® deux ans avant l'expiration du brevet de l'oméprazole a permis de placer l'esomeprazole en position dominante et a permis à AstraZeneca de conserver les trois quarts de son marché. Dans certains cas pour, favoriser la pénétration de la nouvelle molécule, le laboratoire retire du marché l'ancienne. C'est le cas par exemple en Allemagne de l'Antra® (oméprazole) ;

On peut ainsi voir graphiquement le résultat d'une telle stratégie pour trois molécules dans l'annexe 32.

Dans tous les cas, le moment du lancement de la nouvelle forme est primordial pour l'adoption de cette stratégie. Un laboratoire générique le résume très bien :

« A pre-patent expiry entry of the second generation product enables the Innovator to switch patients in a pricing climate where the first generation product price is stable. The second generation product may be priced at or slightly below the first product, and positioned as being 'better and similarly cost effective'. If the prescriber is prepared to accept this Innovator argument and switch prescribing, he is unlikely to go back subsequently to the first generation product when a generic is available.. »<sup>90</sup> (103).

Un laboratoire princeps rajoute : « Each patient that is not switched quickly enough [to our second generation product] is forever lost to the generics. Once the patient is switched [to our second generation product] the physician does not have to, cannot and will not switch him to a generic, and what is more important: the pharmacist cannot substitute !! »<sup>91</sup> (103).

---

<sup>90</sup> « L'entrée sur le marché de produits de seconde génération avant l'expiration du brevet permet aux prescripteurs de prescrire le nouveau médicament aux patients dans un environnement de prix stable. Les produits de seconde génération auront alors un prix identique ou bien juste en dessous de la molécule de référence et seront vus comme meilleurs et similaires quant aux coûts. Les prescripteurs seront alors peu enclins à prescrire des génériques de la première molécule une fois celle-ci tombée dans le domaine public. »

<sup>91</sup> « Si un patient n'est pas traité assez rapidement par nos produits de seconde génération, il sera mis sous génériques. Une fois que le patient aura commencé son traitement de seconde génération, son médecin ne lui prescrira pas le générique de

L'annexe 33 nous montre ainsi le moment de développement de ces médicaments de deuxième génération pour 22 molécules (qui correspondent à l'écart constaté par la Commission européenne quand on a demandé aux laboratoires princeps et génériques quelles molécules étaient concernées par la diversification de gamme entre 2000 et 2007). Ainsi, on peut voir qu'une majorité de ces molécules est commercialisée avant l'expiration du brevet de la molécule initiale.

Enfin, les lancements de ces médicaments de deuxième génération nécessitent un budget de communication élevé. En effet, les professionnels de santé d'une part et les patients d'autre part doivent être informés des améliorations concernant la nouvelle molécule : administration facilitée, diminution du nombre de prise quotidienne, moins d'effets indésirables... L'annexe 34 nous montre ainsi pour deux molécules l'évolution des budgets de communication entre première et deuxième génération au cours du temps.

#### 5) Autres mesures

- le certificat complémentaire de protection (CCP) : il prend effet à l'expiration du brevet initial et il est valable pour une durée de 5 ans. Néanmoins, la durée totale du brevet et CCP ne pourra excéder 15 ans (cf partie I - II - A, protection des molécules) ;
- la mise à disposition du médicament sans ordonnance. La réglementation européenne permet ainsi aux laboratoires qui décident de passer leur molécule en OTC de bénéficier d'un an d'exclusivité supplémentaire ;
- la réalisation de campagnes de communication afin de fidéliser le patient à une marque. Ces campagnes sont interdites en Europe mais les laboratoires les contournent en réalisant des campagnes sur les pathologies et les traitements associés à ces pathologies. En revanche, ce système est très souvent mis en place aux Etats-Unis, où la publicité sous toutes ses formes pour les médicaments est autorisée ;

---

première génération et plus important encore : le pharmacien ne pourra pas substituer !! »

- la production par le laboratoire princeps du médicament générique. En effet, la plupart des grands groupes pharmaceutiques bénéficient d'une filiale commercialisant des génériques. On a ainsi par exemple Winthrop, filiale générique de Sanofi qui promouvait de façon très (trop) importante le Clopidogrel Winthrop. De même Novartis détient Sandoz, Servier détient Biogaran... On notera que dans certains cas, pour limiter l'impact financier de la générication d'une molécule, les laboratoires princeps laissent les laboratoires génériques utiliser leurs chaînes de production moyennant des indemnités. Ce fut le cas de GSK qui fabriqua le générique de la paroxétine pour Par Pharmaceuticals ;
  
- le dénigrement des génériques auprès des autorités nationales (en France l'ANSM) par le laboratoire princeps. Ainsi, ces laboratoires vont par exemple décréter que les génériques sont moins efficaces, de qualités moindres ou moins sûrs (99). L'annexe 24 résume ces différents motifs de dénigrement en proportion au sein de l'Union européenne. De plus, ces mêmes laboratoires questionnent auprès des autorités nationales la durée de l'exclusivité des données : la référence du médicament concernée par cette perte d'exclusivité est autre ou bien le laboratoire affirme qu'il détient toujours l'exclusivité des données (103). Il arrive même qu'une action en justice soit intentée. Les annexes 25 et 26 nous font part du résultat de ces actions concernant la sécurité du générique ou bien la violation de brevets d'une part et l'exclusivité des données d'autre part. On voit bien que dans presque tous les cas (respectivement 98% et 81%), le justice donne raison au laboratoire générique. Dans 76% des cas, ces actions ont retardés l'obtention de l'AMM par le laboratoire générique qui est en moyenne 5,3 mois plus longue à obtenir qu'en comparaison avec un échantillon témoin (afin de ne pas prendre en compte les autres événements qui auraient pu la retarder) ;
  
- les actions auprès des autorités nationales de fixation des prix et de remboursement. Là encore, les motifs invoqués sont une moindre qualité du médicament générique, son inefficacité, un doute sur la bioéquivalence, un brevet non encore tombé dans le domaine public... Ces actions sont souvent dirigées vers plusieurs générique d'un médicament (et plusieurs dosages) et leurs types sont décrits en annexe 27. Ces

stratégies ont là encore pour but de retarder la commercialisation des médicaments génériques ;

- les actions auprès des grossistes/répartiteurs. Ces derniers sont contactés par les laboratoires princeps afin de les informer des actions en justice prises contre les génériques et par conséquent on leur demande de ne pas distribuer les génériques en question. Une lettre stipulant la non distribution de ces génériques est envoyée aux grossistes pour être signée. Des procès ont alors été engagés pour distribution de ces génériques (103). Néanmoins, ces stratégies restent peu développées (seulement 15 cas entre 2000 et 2007 en Europe). L'annexe 28 résume l'issue de ces actions en justice. Là encore cette issue n'est que rarement favorable aux laboratoires princeps ;
- enfin, la baisse des prix du princeps au niveau des prix des génériques. Cela permet ainsi au laboratoire d'être compétitif tout en bénéficiant de son image de marque. Ce phénomène est de plus en plus présent en France depuis l'instauration du TFR.

On sait également qu'il existe une corrélation entre le chiffre d'affaire engendré par un médicament et la probabilité que les méthodes sus-citées soient employées pour retarder la commercialisation du générique. L'annexe 29 nous le résume : plus une molécule a un chiffre d'affaire élevé et plus la stratégie pour retarder la sortie du générique sera complète.

Un résumé des différentes méthodes employées afin de limiter la pénétration des génériques est présenté en annexe 14.

Pour conclure, on voit que l'armada à la disposition des laboratoires princeps afin de freiner la pénétration des médicaments génériques est vaste. Certaines stratégies sont légales, les laboratoires jouant notamment sur la complexité du droit de la propriété intellectuelle. D'autres, en revanche, donnent lieu à des sanctions de la part de l'Autorité de la concurrence ou de la Commission européenne. Cette dernière semble avoir défini pour 2013, les laboratoires pharmaceutiques comme sa priorité, la condamnation de Lundbeck prouvant son engagement.

Ainsi, avec en 2012, un déficit de la sécurité sociale de 13,3 milliards d'euros dont 5,9 milliards pour la branche maladie en France (la plus déficitaire) (104), on comprend mieux l'urgence de la situation.

Une commercialisation retardée d'un médicament générique par rapport à une date initiale à plusieurs effets :

- pas de réduction du prix du princeps ;
- pas de substitution du princeps vers le générique ;
- pas de substitution par le générique d'un médicament de la même classe thérapeutique ou ayant les mêmes indications que le princeps ;
- pas d'économies engendrées pour le système de santé à cause de ces non substitutions.

Ainsi, l'annexe 30, nous résume graphiquement de façon sommaire l'impact d'une commercialisation retardée d'un générique.

Les pertes pour le patient sont énormes. En effet, à sa sortie en Europe, un médicament générique est en moyenne 25% moins cher que le princeps et 40% moins cher au bout de deux ans, ce qui constitue pour cette molécule des économies respectives de 20% et 25% sur le système de santé (105).

L'annexe 31 nous montre les économies réalisables si les médicaments génériques étaient commercialisés « normalement ». Ainsi entre 2000 et 2007, les génériques ont permis d'économiser au sein de l'Union Européenne 15 milliards d'euros et 3 milliards d'euros supplémentaires (soit 20%) auraient été réalisées si ils avaient été commercialisées directement après l'expiration du brevet des princeps (105).

### ***C - Influence de la prescription hospitalière sur la prescription en ville***

Une étude a été menée en 2008 pour évaluer l'influence de la prescription hospitalière sur la prescription en ville en se focalisant sur 9 classes thérapeutiques de médicaments (47) :

- les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) – antiulcéreux ;
- les antagonistes 5 HT-3 (sétrons) – antiémétiques ;
- les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) – anticoagulants ;

- les érythropoïétines (EPO) – anti-anémiques ;
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) – antihypertenseur ;
- les antagonistes de l'angiotensine II (AAR2 ou sartans) – antihypertenseur ;
- les inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase (statine) – hypocholestérolémiant ;
- les alpha-bloquants à visée prostatique – hypertrophie bénigne de la prostate ;
- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) – antidépresseur.

L'étude justifie le choix de ces classes aux vues de la forte concurrence y régnant. Néanmoins, on peut souligner le fait que la plupart de ces classes sont également des traitements pris sur le long cours voir tout au long de la vie (notamment les antihypertenseurs et les statines).

Les CHU concernés par cette étude ainsi que les régions aux alentours (régions d'influence des CHU) sont regroupées en annexe 5.

**Figure 10 :** différences entre le prix payé pour les spécialités en ville et à l'hôpital par classe thérapeutique

Classes	Prix d'une DDJ au CHU*			Prix d'une DDJ en ville**			Rapport prix médians ville / CHU
	Min	Max	Médian	Min	Max	Médian	
IPP	0	6,21	0	0,62	8,87	1,32	∞
Sétrons	0	17,91	2,92	1,59	37,73	17,17	5,9
HBPM	0	3,50	0,66	2,09	4,73	3,36	5,1
EPO	4,37	8,51	6,71	6,72	11,45	9,33	1,4
IEC	0	0,53	0,05	0,08	1,19	0,36	7,2
ARA2	0	0,80	0	0,02	1,35	0,45	∞
Statines	0	1,26	0	0,19	3,03	0,76	∞
Alpha-bloquants	0,01	0,65	0,03	0,20	1,13	0,59	19,7
IRS	0	0,55	0,16	0,34	1,11	0,55	3,4

\* varie en fonction des spécialités et des CHU

\*\* varie en fonction des spécialités

On observe ainsi une forte disparité entre les prix pratiqués en officine et ceux pratiqués à l'hôpital. Ce phénomène est d'autant plus marqué pour les IPP, les statines et les sartans. En effet, pour ces trois classes thérapeutiques, on observe un prix médian au CHU de 0€. On en conclut donc que dans au moins la moitié des CHU étudiés les boîtes de médicaments de ces trois classes thérapeutiques étaient offertes.

L'étude stipule également que « lorsque le principe actif n'est pas inscrit au répertoire (générique ndlr), 52% des prix de ville sont au moins 100 fois supérieurs au prix pratiqués au CHU contre 19% pour les PA inscrits au répertoire » (47).

De plus l'étude conclut que « d'une manière globale une corrélation positive existe entre les quantités consommées en ville et à l'hôpital ».

Il semble donc se dégager deux tendances influençant les variations de prix hôpital - ville :

- la classe thérapeutique : « Pour les classes hospitalières, l'effet hôpital-ville n'est significatif que pour la classe des HBPM. Pour les classes ambulatoires cet effet est significatif pour l'ensemble des classes sauf pour les alpha-bloquants et IRS » ;
- l'inscription au répertoire générique : « pas de différence statistiquement significative » même si l'étude stipule que c'est un critère différenciant dans le choix des laboratoires quant à leur décision de pratiquer un prix particulièrement bas ».

L'étude conclue : « Notre analyse confirme une influence des achats de médicaments des CHU sur les quantités consommées en ambulatoire autour de ces centres. Cet effet varie largement selon la classe pharmacologique considérée : il est maximal pour les classes à fort potentiel ambulatoire, c'est-à-dire pour les médicaments pris sur de longues périodes, voire tout au long de la vie. Par contre, cet effet ne variait pas significativement selon les types de CHU » (47).

De même il est intéressant de se pencher sur les cinq médicaments princeps les plus vendus (en valeur) en France en ville en 2010. Ainsi on retrouve dans l'ordre (48) :

- Tahor® (atorvastatine) ;
- Inexium® (esomeprazole) ;
- Seretide® (fluticasone, salmétérol) ;
- Crestor® (rosuvastatine) ;
- Enbrel® (etanercept) ;

Les cinq médicaments génériques les plus vendus (en valeur) en France en ville en 2010 sont dans l'ordre (48) :

- omeprazole ;
- pravastatine ;
- simvastatine ;

- amoxicilline ;
- clopidogrel ;

Ces chiffres permettent de mieux appréhender les raisons qui poussent les laboratoires pharmaceutiques à initier la prescription hospitalière afin de toucher le marché de ville. En effet, même si la part des médicaments hospitaliers en valeur dans le marché total des médicaments en France est croissante, elle est restée faible par rapport au marché de ville. L'annexe 6 nous résume cette évolution (48).

En d'autres termes, les laboratoires de princeps initient la prescription hospitalière en répondant aux appels d'offre des hôpitaux en offrant des médicaments ou en les vendant à des coûts dérisoires. Ainsi, cette stratégie permet à ces mêmes laboratoires de faciliter la continuité de ces traitements en ville et ainsi de diminuer la substitution générique. Il n'est donc pas étonnant de retrouver peu de spécialités génériques à l'hôpital qui plus est pour les traitements de long cours comme l'hypertension artérielle ou l'hypercholestérolémie.

### **III – Etablissements de santé**

Dans cette partie, nous allons étudier la stratégie des établissements de santé tout d'abord en termes de référencement et d'achat puis en termes de prescriptions.

#### ***A – Stratégie en termes de référencement et d'achat***

La stratégie des établissements de santé en termes de référencement et d'achat est guidée par les exigences du contrat de bon usage signé entre chaque établissement, l'ARS et l'assurance maladie, le programme PHARE piloté par la DGOS, et le très récent plan national d'action de promotion des médicaments génériques dont les grandes lignes ont été dévoilées début 2015 par le ministère de la santé.

##### **1) Contrat de bon usage**

Les Contrats de Bon Usage des Médicaments et Produits et Prestations (CBUMPP) sont négociés entre les ARS et les établissements de santé et couvrent 5 enjeux stratégiques :

- la gouvernance des produits de santé ;
- la pertinence d'utilisation des produits de santé ;
- la qualité et la sécurité de la prise en charge des produits de santé ;
- la continuité de la prise en charge médicamenteuse ;
- la formation des professionnels.

Le nouveau CBUMPP présenté en 2014 contractualise la période 2014-2018.

Dans son annexe 1, le CBUMPP 2014-2018 de Midi-Pyrénées met en exergue les engagements de la CME (148) :

- la CME doit élaborer une politique d'achat de ses produits de santé qui prend en compte la prévention des risques liés à ses produits de santé ;
- les recommandations ou avis médico-économiques de la HAS sont pris en compte notamment pour l'élaboration du livret thérapeutique, dans la politique d'achat des médicaments et des dispositifs médicaux.

Ainsi, la prévention du risque économique lié à une sur-représentation des médicaments princeps (sur les dépenses du marché de ville) ou la prise en compte des avis médico-économiques de la HAS vont tendre à favoriser l'achat de médicaments génériques au sein des établissements de santé.

## 2) Le programme PHARE

### **Présentation et objectifs**

Le programme PHARE (Performance Hospitalière pour des Achats REsponsables) a été lancé en 2011 par la direction générale de l'offre de soin (DGOS) sous le constat que les achats hospitaliers sont le deuxième poste de dépense des établissements de santé derrière la masse salariale.

Ce programme a deux objectifs principaux (133) :

- Transformer la fonction achat dans les établissements de santé
  - mettre en place un responsable achat qui anime et coordonne la politique achat de l'établissement ;
  - mettre en place un plan d'action achat annuel ;
  - améliorer le dialogue entre prescripteurs et acheteurs.

- Réaliser des gains économiques et de qualité de service à travers
  - la mutualisation ;
  - le juste besoin et bon usage ;
  - la négociation ;
  - le raisonnement en coût complet ;
  - l'activation du marché fournisseurs ;
  - le meilleur suivi fournisseurs ;
  - la standardisation.

Au sein de ce programme, les rôles du prescripteur, du pharmacien et de l'acheteur sont définis tout au long du processus d'achat (147)

- Analyse du besoin interne
  - médecin : exprime un besoin thérapeutique (livret thérapeutique en DCI) ;
  - pharmacien et acheteur : organisent et produisent l'étude de marché ;
  - acheteur : analyse les besoins internes, identifie les leviers annexes à l'achat (conditions financières, logistique...) et réalise un chiffrage des différentes options.
- Définition de la stratégie d'achat
  - médecin et pharmacien : définissent les critères d'évaluation ;
  - pharmacien et acheteur : définissent la stratégie de marché ;
  - acheteur : réalise la segmentation du portefeuille fournisseur.
- Préparation du dossier de consultation
  - médecin, pharmacien et acheteur : déterminent les niveaux de service et les indicateurs clés de performance ;
  - acheteur : rédige le DCE.
- Lancement du marché
  - médecin et pharmacien : participent au choix du prestataire ;
  - acheteur : négocie et automatise le processus afin de diminuer les coûts administratifs d'achat.
- Mise en œuvre
  - médecin : remonte les informations en cas de problème au pharmacien ;
  - pharmacien : organise et synthétise les remontées ;
  - acheteur : veille externe (mise à jour de l'étude de marché) et propose des

solutions informatiques d'achat.

Le programme PHARE est structuré autour de 6 axes dont un est dédié à la performance d'achat (133) :

⇒ Gain sur les prix

Ce gain est représenté par une augmentation des marges de l'établissement de santé (grâce à une baisse du prix d'achat). Cette comparaison est faite historiquement par rapport aux précédents achats pour une spécialité donnée et pour un établissement de santé donné. En effet, ces derniers sont obligés de se baser sur ce critère afin d'évaluer leurs performances d'achat, les données nationales n'étant pas consolidées.

Deux indicateurs semblent être communément utilisés :

- le pourcentage moyen d'évolution du prix unitaire d'un médicament qui est calculé de la façon suivante :

$$\frac{p_{ucd,n} - p_{ucd,n-1}}{p_{ucd,n-1}}$$

- l'effet prix qui traduit l'impact sur les dépenses de l'évolution des prix unitaires.

L'effet prix est calculé sur les unités communes de dispensation (UCD) qui représentent la plus petite unité de dispensation pour une forme pharmaceutique donnée.

$$\sum_{ucd=1}^n q_{ucd,n} (p_{ucd,n} - p_{ucd,n-1})$$

$q_{ucd,n}$  = quantité achetée en année n pour l'UCD

$p_{ucd,n}$  = prix unitaire obtenu pour l'UCD en année n

$p_{ucd,n-1}$  = prix unitaire obtenu pour l'UCD en année n-1

Ainsi, ces deux indicateurs de l'évolution des prix et des dépenses semblent indispensables afin d'évaluer l'efficacité du processus d'achat au sein des établissements de santé.

Une étude menée au CHU de Toulouse (112) a permis de déterminer que la fixation de nouveaux tarifs de responsabilité par le CEPS représente le premier facteur de gain d'effet prix sur les prix des établissements de santé (38%).

Plusieurs autres facteurs sont imputables à une augmentation de ces indicateurs synonyme de baisse des prix :

- la massification : augmentation des volumes d'achat via notamment des groupements d'achat ;
- la spécialisation : meilleure formation des acheteurs ;
- la déprolifération : diminution du référencement de produits au sein de l'établissement via l'équivalence thérapeutique.

⇒ Anticipation de l'arrivée des médicaments génériques

Les deux indicateurs étudiés au point précédent sont grandement influencés par l'arrivée de médicaments génériques. En effet, comme vu précédemment on note une différence de prix moyenne de 30% à l'hôpital entre un générique et sa spécialité de référence.

$(p_{ucd,n} - p_{ucd,n-1})$  présent dans les deux indicateurs aura tendance à être négatif si de nouveaux brevets arrivent à expiration.

Ainsi, dans la même étude que celle citée précédemment menée au CHU de Toulouse, l'arrivée de nouveaux médicaments génériques représente le deuxième facteur le plus important permettant d'augmenter l'effet prix (34%) ainsi que le pourcentage moyen d'évolution du prix unitaire (-35%) (112).

Les établissements de santé doivent bénéficier au plus vite de la commercialisation de médicaments génériques. Pour cela une veille scientifique et juridique sur ce sujet apparaît indispensable, permettant ainsi par exemple de décaler de quelques mois un processus d'achat. Une autre mesure pourrait être l'introduction d'une clause dans le DCE permettant la rupture du marché lors de la commercialisation de médicaments génériques.

⇒ Gain sur les services associés

Dans certains cas, le prix des médicaments peut inclure des services associés. Ainsi, ce bénéfice doit être pris en compte lors du processus d'achat comme une composante intégrale du prix.

## **Résultats obtenus**

Les objectifs de gain à 3 ans entre 2012 et 2014 du programme PHARE ont été fixés à 910 millions d'euros.

Les économies réelles ont été les suivantes :

- 2012 : 172 M€
- 2013 : 290 M€ (134)
  - Participation de 173 établissements de santé ;
  - Plus de 2300 actions remontées par ces établissements ;
  - Les principales économies réalisées imputables aux achats de produits pharmaceutiques ont été des suivantes
    - Anticipation sur le changement de statut des médicaments (arrivée es génériques) ;
    - Travail sur la juste prescription des médicaments hors T2A ;
    - Mutualisation des achats de médicaments sur un périmètre plus important ;
    - Acquisition d'un automate de dispensation nominatif de médicaments sous forme orale sèche et d'une déconditionneuse pour blisters ;
    - Diminution des références ;
    - Diminution des médicaments périmés dans les unités de soin ;
- 2014 : Objectif de 350 M€ à 450 M€ d'économie.

## **2015-2017**

Le programme PHARE ambitionne de réaliser 1,4 milliards d'euro d'économie entre 2015 et 2017 dont 288 M€ sur les médicaments. Pour se faire, 3 principaux leviers ont été identifiés (135) :

- Mise en œuvre systématique d'une clause de résiliation de fin de monopole ;

- Mise en concurrence avec les biosimilaires, recours aux immunoglobulines prêtes à l'emploi et mise en concurrence des médicaments dérivés du sang ;
- Généralisation des achats groupés territoriaux.

### 3) Plan national d'action de promotion des médicaments génériques

Ce plan lancé en mars 2015 a pour but « d'encourager la prescription et l'utilisation des médicaments génériques en ville, à l'hôpital et dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, tout en respectant la liberté de prescription ».

Ainsi, le premier point de l'axe 1 de ce plan se focalise sur l'achat de médicaments génériques au sein des établissements de santé. Les principales actions nécessaires à l'implémentation de cet axe sont définies comme suit (145) :

- Agir sur les critères d'achat hospitalier pour encadrer les pratiques tarifaires des laboratoires princeps (pratiques consistant à utiliser le marché hospitalier pour gagner le marché de ville) ;
- Inviter les génériqueurs à développer les conditionnements unitaires, encore trop peu répandus à ce jour, ce qui leur fait manquer des appels d'offre ;
- Tenir compte du prix des médicaments de ville dans les marchés des établissements (travaux du groupe ministériel ARMEN) et diffuser des recommandations pour les groupements (public, ESPIC) et centrales d'achats (privé) ;
- Optimiser l'allotissement par classe thérapeutique en privilégiant les molécules dans le répertoire (cahier des charges des marchés de médicaments).

### ***B – Stratégie en termes de prescription***

En termes de suivi des prescriptions, la stratégie des établissements de santé est guidée par :

- pour les prescriptions de sortie : les règles qui encadrent le suivi des PHMEV ;
- pour les prescriptions internes et de sortie : les nouvelles obligations de prescription en DCI et de certification des logiciels d'aide à la prescription (LAP) ;
- les objectifs en termes de pertinence des prescriptions ;

- les objectifs du plan national de promotion des médicaments génériques.

### 1) Suivi des PHMEV

Comme vu dans les parties précédentes, les PHMEV (prescriptions de médicaments réalisées au sein d'établissements de santé mais dont la délivrance est réalisée en ville) représentent une part importante des dépenses médicamenteuses.

Ainsi, les dépenses imputées aux PHMEV, même si non réalisées directement au sein de l'hôpital sont indirectement liées aux établissements de santé. Le gouvernement a donc initié un plan d'action afin de limiter les dépenses engendrées par les PHMEV qui est articulé autour de quatre points :

- fixation d'un taux national d'évolution des dépenses de PHMEV (121). Ce taux a été fixé à 3,2% en 2014 (126);
- développement de l'accompagnement et contractualisation avec les établissements dont le taux d'évolution des dépenses PHMEV est supérieur au taux national ;
- identification des prescripteurs hospitaliers et adaptation de l'accompagnement et de la contractualisation à ces nouvelles données ;
- favorisation de la diffusion des logiciels d'aide à la prescription médicamenteuse (LAP).

Ainsi, si les deux premiers points ont été abordés dans les parties précédentes, il semble primordial de souligner la place prépondérante faite au suivi et à l'amélioration des prescriptions via les deux autres points sus cités. La généralisation de LAP peut par exemple faciliter la substitution en regroupant les équivalences thérapeutiques au sein d'un établissement de santé.

Par ailleurs, il a été introduit dans la LFFSS de décembre 2014 une nouveauté concernant le suivi de la prescription des médicaments dans le répertoire des médicaments génériques. Ainsi, la fixation d'un taux prévisionnel de prescription, par les professionnels de santé exerçant dans les établissements de santé, des médicaments remboursables appartenant au répertoire des médicaments génériques est établie. Il est important de souligner que les médicaments rétrocédés sont exclus de ce dispositif (142). Le taux a été fixé à 39% par l'arrêté le 20 mars 2015 (143).

## 2) Prescription en DCI

Le décret n°2014-1359 du 14 novembre 2014 (136) oblige « lors de toute prescription d'une spécialité pharmaceutique, de mentionner ses principes actifs désignés par leur dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'Organisation mondiale de la santé ou, à défaut, leur dénomination dans la pharmacopée. ». Cette mesure est donc un signe fort de la part du gouvernement de sa volonté de généraliser les médicaments génériques. Ce décret a été mis en application le 1<sup>er</sup> janvier 2015 avec la création de l'article L. 5121-1-2 du code de la santé publique.

De même, le développement de la prescription en DCI passe par la généralisation des LAP (Logiciel d'Aide à la Prescription). Ces derniers sont définis comme suit : « Logiciels dont au moins une des fonctionnalité est l'aide à l'élaboration de prescriptions médicales » (137).

Ainsi, le même décret sus-cité (136):

- Oblige la certification de ces logiciels à partir du 1<sup>er</sup> Janvier 2015 ;
- Désigne la HAS comme seule autorité compétente afin de procéder à de telles évaluations.

Cette certification est réalisée par effet de type, c'est à dire via l'attestation de la conformité d'un spécimen donné. Aucun audit ou contrôle n'est actuellement prévu.

La certification des LAP a les objectifs suivant (137) :

- Améliorer la sécurité de la prescription ;
- Faciliter le travail du prescripteur et favoriser la conformité réglementaire de l'ordonnance ;
- Diminuer le coût du traitement à qualité égale via :
  - Prescription dont l'exécution se fait à l'hôpital
    - Paramétrage des modalités de prescription : livret thérapeutique, mécanismes de remplacement et de substitution ;
    - Information sur le médicament : appartenance au répertoire des génériques, prix unitaire estimatif en ambulatoire des UCD ;
    - Absence de publicité dans les LAP.

- Prescription dont l'exécution se fait en ville
  - Une configuration spécifique pour la prescription hospitalière destinée à une exécution en ville est demandée, ne reproduisant pas automatiquement la configuration intra-hospitalière ;
  - Information sur le médicament: appartenance au répertoire des génériques, prix unitaire estimatif en ambulatoire des UCD ;
  - Ordonnance : nombre de médicaments, affichage possible du prix estimatif de l'ordonnance ;
  - Absence de publicité dans les LAP.

La loi précise que lors de cette certification des logiciels, la HAS « veille à ce que les règles de bonne pratique spécifient que ces logiciels intègrent les recommandations et avis médico-économiques identifiés par la Haute Autorité de santé, permettent de prescrire directement en dénomination commune internationale, d'afficher les prix des produits au moment de la prescription et le montant total de la prescription, d'indiquer l'appartenance d'un produit au répertoire des génériques et comportent une information relative à leur concepteur et à la nature de leur financement. »<sup>92</sup> et « garantit que ces logiciels assurent la traduction des principes actifs des médicaments selon leur dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé ou, à défaut, leur dénomination dans la pharmacopée européenne ou française. »<sup>93</sup>

Ci-dessous figurent les principaux critères du référentiel HAS de certification des LAP hospitaliers, relatifs à la prescription en DCI (137):

### **Prescriptions destinées à une exécution hospitalière ou de ville**

- Critère 25 : le LAP permet de rechercher et d'afficher une liste de choix de médicaments dont le nom ou la Dénomination Commune (DC) comprend une suite alphanumérique saisie par l'utilisateur ;

---

<sup>92</sup> Article L.161-38 CSP

<sup>93</sup> Article L.161-38 CSP

- Critère 26 : le LAP permet d'afficher une liste de choix de spécialités pharmaceutiques comportant une substance active précisée par l'utilisateur ;
- Critère 30 : Le LAP permet de prescrire un médicament en Dénomination Commune (DC) en traduisant en DC une spécialité pharmaceutique préalablement sélectionnée. Cette fonctionnalité est disponible quel que soit le mode de sélection de la spécialité, qu'elle figure ou non au répertoire des génériques. Cette fonctionnalité est aussi exigée pour les prescriptions électroniques en Dénomination Commune, sauf pour certaines d'entre elles qui sont spécifiquement exclues du périmètre de la certification ;
- Critère 31 : Le LAP permet aux prescripteurs qui le souhaitent, de prescrire complètement un médicament en Dénomination Commune (DC). Cette fonctionnalité est aussi exigée pour les prescriptions électroniques en Dénomination Commune, sauf pour certaines d'entre elles qui sont spécifiquement exclues du périmètre de la certification.

#### **Prescriptions destinées à une exécution hospitalière**

- Critère 53 : Lorsqu'une prescription est formulée en Dénomination Commune et que le paramétrage des modalités de prescription des médicaments indique qu'une spécialité médicamenteuse correspondante est référencée dans l'établissement, le LAP ne propose aucune modification de la prescription au titre des substitutions. Le LAP permet au prescripteur d'afficher la spécialité prescrite pour être dispensée.

#### **Prescriptions destinées à une exécution de ville**

- Critère 74: Dans les listes de sélection, le LAP affiche différemment les spécialités inscrites au répertoire des génériques et celles qui ne le sont pas.

L'obligation de certification des LAP et les critères inhérents à cette certification sont censés, entre autres, généraliser la prescription en DCI au sein des établissements hospitaliers. Deux conséquences majeures pourront ainsi en découler : un changement d'habitude des praticiens hospitaliers et une plus grande initiation du traitement en ville par des médicaments génériques, synonyme d'économies.

### 3) Pertinence des prescriptions

On soulignera le fait que le suivi des PHMEV et la prescription en DCI sont deux

mesures ayant un impact essentiellement sur les prescriptions de sortie.

Ainsi, afin d'agir sur les prescriptions internes, deux axes semblent s'imposer :

- analyser de façon systématique le référencement des nouveaux produits. Cela passe notamment via une attention particulière concernant les médicaments mis sur le marché par un laboratoire princeps et ayant des propriétés très similaires à la molécule originale (nouvelle forme pharmaceutique, nouveau dosage, différents sels...). Comme nous l'avons vu de façon détaillée dans la partie précédente, cette mesure légale, visant à limiter la pénétration des génériques en faisant changer la prescription des médecins est très répandue ;
- s'assurer de l'absence de glissement des prescriptions d'une molécule générique vers un princeps dans une même classe thérapeutique. Pour cela, il semble primordial de sensibiliser les prescripteurs aux données économiques, de s'appuyer sur les recommandations de la HAS et notamment sur ASMR (qui reflète le progrès thérapeutique apporté par un médicament) et enfin de protocoliser les stratégies thérapeutiques avec les prescripteurs en incluant des médicaments génériques.

#### 4) Plan national d'action de promotion des médicaments génériques

Par ailleurs, le plan national d'action de promotion des médicaments génériques précédemment cité dans la partie A (stratégie en termes de référencement et d'achat) développe dans son axe 1, la promotion de la prescription des médicaments génériques au sein des établissements de santé comme suit (145) :

##### 1.2 Agir sur la prescription

- Faciliter la prescription dans le répertoire et en DCI ;
- Généraliser l'emploi des LAP (logiciels d'aide à la prescription) certifiés pour les prescriptions intra-hospitalières, les prescriptions de sortie et en consultations externes ;
- Identifier par son numéro RPPS chaque prescripteur, y compris les internes ;
- Définir un taux prévisionnel de prescription de médicaments inscrits au répertoire par les établissements de santé pour les prescriptions de sortie et consultations

externes ;

- Créer des ordonnances protocolarisées par pathologie avec choix par menus déroulants permettant de s'adapter aux bonnes pratiques thérapeutiques et privilégiant la prescription dans le répertoire des génériques ;
- Rendre obligatoire la mention des traitements à l'entrée et à la sortie dans le compte-rendu d'hospitalisation.

### 1.3 Solliciter les pharmaciens hospitaliers

- Développer la pharmacie clinique : promotion des génériques dans les services, formation des internes et infirmiers, conciliation médicamenteuse pour PHEV et consultations externes... ;
- Participer au déploiement dossier pharmaceutique, aux achats, développer la dispensation nominative, intervenir en CME/ex-COMEDIMS, inscrire des génériques dans le livret thérapeutique...

### 1.4 Inclure ces objectifs dans les contrats de bon usage et définir des stratégies de bonus-malus

- Utiliser les outils de contractualisation pour la prescription en DCI et dans le répertoire : CBU (extension aux consultations externes et prescriptions de sortie), GDR PHEV/CAQOS ;
- Construire un indicateur de suivi de la pénétration des génériques ;
- Etudier le vecteur contrat de pôles ;
- Impliquer les nouveaux hôpitaux de proximité (LFSS 2015), SSR, etc.

### 1.5 Informer

- Renforcer l'information des équipes (prescripteurs et infirmiers) et des patients sur le recours au générique ;
- Utiliser de nouveaux vecteurs : télévisions dans les chambres, écrans dans les salles d'attente, sites Internet des établissements, des OMEDIT, etc.

### 1.6 Mettre le patient au centre

- Améliorer la confiance, permettre la continuité des traitements.

### 1.7 Déployer les actions du plan en régions et constituer des passerelles d'échanges d'informations, de suggestions, d'accompagnement d'actions

- Constituer un groupe de représentants des OMEDIT et l'associer tout au long de la mise en oeuvre du plan ;
- Comparer les politiques d'achats et de prix entre régions ;
- Elaborer des livrets-types comportant des génériques pour les EHPAD ;
- Décliner l'engagement national dans les régions ;
- Déployer les actions de pharmacie clinique, conciliation, déploiement généralisé du DP, etc. ;
- Tester le principe d'un service public d'information sur produits de santé (SPIPS) pour informer et apporter des réponses validées aux questions pratiques sur l'utilisation des produits de santé, mettre en place des études ;
- Utiliser les OMEDIT en relais des actions de communication.

Ce plan national est donc global de part les personnes impliquées (prescripteur, pharmaciens, patients) mais aussi de part l'impact sur les différents endroits de la vie du médicament (achat, prescription, impact sur le marché de ville). Il sera donc intéressant de se pencher sur les résultats obtenus par ce plan dont l'objectif (tout axe confondu) est d'augmenter en volume la prescription de 5 points dans le répertoire (40,1% actuellement) ce qui représenterait une économie d'environ 350 millions d'euros.

On soulignera également que les objectifs de ce plan reprennent en grande partie les autres points de stratégie en termes de prescription évoqués plus haut dans cette partie.

Les stratégies en termes de référencement et d'achat au sein des établissements de santé semblent se développer en France avec les contrats de bon usage ou le programme PHARE qui a déjà permis d'économiser des centaines de millions d'euros et qui est voué à se développer comme en témoigne les objectifs ambitieux pour les trois prochaines années (288 M€ sur les achats de médicaments) grâce notamment à la professionnalisation de l'achat ainsi qu'à une massification et une déprolifération des achats. Néanmoins, les stratégies en termes de prescription grâce notamment au suivi des PHMEV et à la généralisation de la prescription en DCI semblent être focalisées sur les prescriptions de sortie. Ainsi, les mesures additionnelles comme l'analyse du référencement des nouveaux produits, la sensibilisation des prescripteurs ou la mise en

place de protocoles thérapeutiques incluant des génériques semblent être indispensables afin de généraliser ce phénomène aux médicaments consommés au sein des établissements de santé.

## CONCLUSION

Les médicaments génériques sont de plus en plus répandus en France. Leur part de marché en valeur et en volume aussi bien en ville qu'à l'hôpital est en constante augmentation depuis plusieurs années. La défiance de l'opinion publique ne suffira pas à endiguer ce phénomène, les médicaments étant encadrés par des bases juridiques qui permettent d'assurer la qualité des médicaments génériques et le respect de la propriété intellectuelle des princeps. Par ailleurs, cette tendance s'accompagne d'une baisse massive de prix pour les médicaments (génériques ou non) d'autant plus soulignée à l'hôpital où la générotation d'un produit engendrera sa mise en concurrence via les procédures d'appel d'offres. Les laboratoires génériques, devront s'adapter aux exigences des établissements de santé et passer outre les stratégies légales et illégales des laboratoires princeps visant à limiter leur pénétration. Ainsi, dans cet environnement concurrentiel les établissements de santé doivent adopter une posture proactive en professionnalisant des procédures d'achat déjà très règlementées tout en tenant compte des mécanismes de financement et en améliorant le suivi des prescriptions en interne et des PHMEV. Néanmoins, les dépenses hospitalières médicamenteuses restent tirées par le haut par l'arrivée de médicaments innovants et coûteux souvent issus de la biotechnologie. Il est donc peu probable que les dépenses hospitalières en France diminuent au cours des prochaines années marquées par le monopole engendré par la protection des ces molécules. On peut également se demander si ce phénomène n'est pas que le prémisse d'une généralisation de ce business model des big pharmas de plus en plus tournés vers des traitements onéreux destinés à traiter des pathologies graves.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Dictionnaire Larousse, consulté le 31/05/2013, disponible sur [www.larousse.fr/dictionnaires/français/excipient/31990](http://www.larousse.fr/dictionnaires/français/excipient/31990)
2. Base de données publiques des médicaments, spécialités contenant la substance active père témozolomide , consulté le 01/06/2013, disponible sur : [http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php#](http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#)
3. Base de données publiques des médicaments, spécialités contenant la substance active Levonorgestrel, consulté le 01/06/2013, disponible sur : [http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php#](http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#)
4. World health organization, Guidance on INN, consulté le 01/06/2013, disponible sur : <http://www.who.int/medicines/services/inn/innguidance/en/index.html>
5. World health organization, Guidelines on the use of international nonproprietary names (INNs) for pharmaceutical substances, consulté le 01/06/2013, disponible sur : [http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO PHARM S NOM 1570.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO_PHARM_S_NOM_1570.pdf)
6. Etude de l'OCDE sur les politiques de santé - Les prix des médicaments sur un marché global - Politique et enjeux, OCDE, 7 octobre 2008, consulté le 01/06/2013, disponible sur <http://books.google.fr/books?id=DqrEUvU6OM4C&pg=PA135&lpg=PA135&dq=clause+bolar+dur%C3%A9e&source=bl&ots=TARh9IDZM9&sig=cL8dsY53zYORX6e5-eE926wvy8c&hl=fr&sa=X&ei=4WusUcmLD4j80cewgJgM&ved=0CFQQ6AEwBA#v=onepage&q=clause%20bolar%20dur%C3%A9e&f=false>
7. Journal officiel des Communautés européennes, Règlement 1768/92 du Conseil du 18 juin 1992 concernant la création d'un certificat complémentaire de

- protection pour les médicaments, consulté le 01/06/2013, disponible sur <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1992:182:0001:0005:FR:PDF>
8. Accord cadre entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament du 5 décembre 2012, consulté le 01/03/2015, disponible sur [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_du\\_051212.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_du_051212.pdf)
  9. Conseil stratégique des industries de santé, Palais de l'Élysée, 26 octobre 2009, consulté le 02/06/2013, disponible sur <http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2009/doc/CSIS.pdf>
  10. Comité économique des produits de santé, Rapport d'activité 2011, juillet 2012, consulté le 02/06/2013, disponible sur [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Activite\\_CEPS\\_Final\\_2011-2.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Activite_CEPS_Final_2011-2.pdf)
  11. Organisation mondiale du commerce, Accords sur les aspects de droit de propriété intellectuelle qui touchent au commerce, consulté le 03/06/2013, disponible sur [http://www.wto.org/french/docs\\_f/legal\\_f/27-trips.pdf](http://www.wto.org/french/docs_f/legal_f/27-trips.pdf)
  12. Convention sur le brevet européen, Protocole sur la centralisation et l'introduction du système européen des brevets, 5 octobre 1973, consulté le 04/06/2013, disponible sur <http://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/epc/1973/f/ma3.html>
  13. ANSM, répertoire des groupes génériques, avril 2013, consulté le 06/06/13, disponible sur [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/bff1fad45319d546191d63709a184ede.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bff1fad45319d546191d63709a184ede.pdf)
  14. ANSM, Actions de l'Afssaps concernant les génériques d'antibiotiques par voie injectable, 22 mars 2012, consulté le 06/06/2013, disponible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d->

[information/Actions-de-l-Afssaps-concernant-les-generiques-d-antibiotiques-par-voie-injectable-Point-d-information](#)

15. ANSM, Recommandations sur la substitution des spécialités à base de levothyroxine sodique - lettre adressée aux professionnels de santé, 25 mai 2010, consulté le 07/06/2013, disponible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-substitution-des-specialites-a-base-de-levothyroxine-sodique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
16. ANSM, Substitution des dispositifs transdermiques à base de fentanyl, 10 décembre 2008, consulté le 07/06/2013, disponible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Substitution-des-dispositifs-transdermiques-a-base-de-fentanyl>
17. J.O n° 300 du 27 décembre 1998 page 19646, LOI n°98-1194 du 23 novembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999, consulté le 07/06/2013 disponible sur [http://ars.sante.fr/fileadmin/LIMOUSIN/documents\\_telecharger/legisante/LFSS/LFSS\\_pour\\_1999.pdf](http://ars.sante.fr/fileadmin/LIMOUSIN/documents_telecharger/legisante/LFSS/LFSS_pour_1999.pdf)
18. JORF n°134 du 12 juin 1999 page 8583, Décret no 99-486 du 11 juin 1999 relatif aux spécialités génériques et au droit de substitution du pharmacien et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat), consulté le 07/06/2013, disponible sur : [http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=46901BA6704C1598C71253FD31E1069A.tpdjo06v\\_3?cidTexte=JORFTEXT000000760344&categorieLien=id](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=46901BA6704C1598C71253FD31E1069A.tpdjo06v_3?cidTexte=JORFTEXT000000760344&categorieLien=id)
19. Assurance maladie, Accord national sur les génériques, 2006-2012, consulté le 06/06/2013, disponible sur <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/accord-national-sur-les-generiques/accord-national-sur-les-generiques.php>

20. Administration française, Est-il possible de refuser un médicament générique ? 9 août 2012, consulté le 07/06/2013, disponible sur <http://vosdroits.service-public.fr/F18734.xhtml>
21. Assurance maladie, Groupes génériques soumis au TFR, 1<sup>er</sup> juillet 2012, consulté le 07/06/2013, disponible sur <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/gestionnaires-de-centres-de-sante/exercer-au-quotidien/medicaments/groupes-generiques-soumis-au-tfr.php>
22. Assurance maladie, Remboursement des médicaments et tiers payant, 6 janvier 2013, consulté le 07/06/2013, disponible sur [http://www.ameli.fr/assures/soins-et-remboursements/combien-serez-vous-rembourse/medicaments-et-vaccins/remboursement-des-medicaments-et-tiers-payant/quel-remboursement-pour-vos-medicaments\\_herault.php](http://www.ameli.fr/assures/soins-et-remboursements/combien-serez-vous-rembourse/medicaments-et-vaccins/remboursement-des-medicaments-et-tiers-payant/quel-remboursement-pour-vos-medicaments_herault.php)
23. Haute autorité de santé, Commission de la transparence, Missions, consulté le 07/06/2013, disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_412210/fr/commission-de-la-transparence](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence)
24. Mutualité française, Rapport 2012 sur les médicaments génériques, 10 propositions pour restaurer la confiance, consulté le 07/06/2013, disponible sur <http://www.mutualite.fr/L-actualite/Kiosque/Communique-de-presse/Medicaments-generiques-rapport-2012-de-la-Mutualite-Francaise-avec-10-propositions-pour-restaurer-la-confiance>
25. Sécurité sociale, Partie objectifs/résultats maladie, Indicateur 4.2 : indicateur de suivi des médicaments, consulté le 08/06/2013, disponible sur [http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/obj-res4\\_2\\_pqe\\_maladie.pdf](http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/obj-res4_2_pqe_maladie.pdf)
26. Direction générale de la concurrence de la consommation et de la répression des fraudes, Comment sont fixés le prix des médicaments, consulté le 10/06/2013, disponible sur

[http://www.finances.gouv.fr/fonds\\_documentaire/dgccrf/03\\_publications/actualitesccrf/medicaments185.htm](http://www.finances.gouv.fr/fonds_documentaire/dgccrf/03_publications/actualitesccrf/medicaments185.htm)

27. HAS, Evaluation par la Commission de transparence des nouveaux médicaments en 2009, 1<sup>er</sup> avril 2010, consulté le 10/06/2013, disponible sur [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201005/dossier\\_de\\_presse\\_complete\\_le\\_22\\_04\\_2010.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201005/dossier_de_presse_complete_le_22_04_2010.pdf)
28. Inspection générale des affaires sociales, Evaluation de la politique française des médicaments génériques, septembre 2012, consulté le 10/06/2013, disponible sur [http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-115P - DEF sans sign.pdf](http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-115P_-_DEF_sans_sign.pdf)
29. Comité économique des produits de santé, Rapport d'activité 2011, juillet 2012, consulté le 10/06/2013, disponible sur [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Activite\\_CEPS\\_Final\\_2011-2.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Activite_CEPS_Final_2011-2.pdf)
30. JORF n°0301 du 29 décembre 2011 page 22606 texte 56, Arrêté du 26 décembre 2011 modifiant l'arrêté du 4 août 1987 relatif aux prix et aux marges des médicaments remboursables et des vaccins et des allergènes préparés spécialement pour un individu, consulté le 10/06/2013, disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025046967&dateTexte=&categorieLien=id>
31. Legifrance, Arrêté du 28 novembre 2014 modifiant l'arrêté du 4 août 1987 relatif aux prix et aux marges des médicaments remboursables et des vaccins et des allergènes préparés spécialement pour un individu, consulté le 01/03/2015, disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029827266&dateTexte=&categorieLien=id>
32. Arrêté du 4 août 1987 relatif aux prix et aux marges des médicaments remboursables et des vaccins et des allergènes préparés spécialement pour un individu, Version consolidée du 1<sup>er</sup> juillet 2012, consulté le 11/06/2013,

disponible sur

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000084360>

[9](#)

33. Journal officiel de la république française, Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie, consulté le 14/06/2013, disponible sur

[http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/joe\\_20120506\\_0107\\_0034.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/joe_20120506_0107_0034.pdf)

34. ANSM, Procédures d'AMM, Dr Philippe Lechat, consulté le 17/06/2013,

disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/amm-assises-Lechat.pdf>

35. ANSM, Qualité des médicaments génériques, Aspects réglementaires et pharmaceutiques, 11 mars 2009, consulté le 17/06/2013, disponible sur

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/021f79c7bd4f3cf7dac6703d443bdb6f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/021f79c7bd4f3cf7dac6703d443bdb6f.pdf)

36. Académie Nationale de Pharmacie, Rapport de l'académie nationale de pharmacie - médicaments génériques, 24 octobre 2012, consulté le 17/06/2013, disponible sur

[http://www.acadpharm.org/dos\\_public/RAPPORT\\_GEnEriques\\_VF\\_2012.12.21.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/RAPPORT_GEnEriques_VF_2012.12.21.pdf)

37. ANSM, Les médicaments génériques, des médicaments à part entière, Décembre 2012, consulté le 17/06/2013, disponible sur

[http://www.medicamentsgeneriques.info/wpcontent/uploads/2009/12/Ansm\\_Rapport-Generiques\\_Decembre2012.pdf](http://www.medicamentsgeneriques.info/wpcontent/uploads/2009/12/Ansm_Rapport-Generiques_Decembre2012.pdf)

38. European medicines agency, Guidelines on the investigation of bioequivalence, 20 janvier 2010, consulté le 13/06/2013, disponible sur

[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)

39. European medicines agency, Guidelines on bioanalytical method validation, 21 juillet 2011, consulté le 13/06/2013, disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500109686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf)
40. Comité économique des produits de santé, Rapport d'activité 2013, octobre 2014, consulté le 30/05/2015, disponible sur [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_d\\_activite\\_du\\_CEPS\\_en\\_2013\\_version\\_francaise.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_d_activite_du_CEPS_en_2013_version_francaise.pdf)
41. IRDES, Principes et enjeux de la tarification à l'activité à l'hôpital (T2A), Mars 2009, consulté le 18/06/2013, disponible sur <http://www.irdes.fr/EspaceRecherche/DocumentsDeTravail/DT23PrincipEnjeuxTarificActiviteHopital.pdf>
42. HAS, Référentiel de bon usage des dispositifs médicaux hors GHS, consulté le 18/06/2013, disponible sur [http://www.hassante.fr/portail/jcms/c\\_637724/fr/referentiels-de-bon-usage-des-dispositifs-medicaux-rbu-hors-ghs](http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_637724/fr/referentiels-de-bon-usage-des-dispositifs-medicaux-rbu-hors-ghs)
43. Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage du médicament des produits et prestations mentionné à l'article L 162-22-7 du code de la sécurité sociale - Article ANNEXE, consulté le 18/06/2013, disponible sur [http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=98DB7D11B8D5C7BB4CB5213CFDC5DBFA.tpdljo07v\\_2?idArticle=LEGIARTI000019721891&cidTexte=LEGITEXT000006052272&dateTexte=20130618](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=98DB7D11B8D5C7BB4CB5213CFDC5DBFA.tpdljo07v_2?idArticle=LEGIARTI000019721891&cidTexte=LEGITEXT000006052272&dateTexte=20130618)
44. Marché public, Composition d'un dossier de consultation des entreprises, consulté le 19/06/2013, disponible sur <http://www.marchepublic.fr/Plans/DCE/Plans-de-DCE.htm>

45. JORF n°146 du 25 juin 2004 page 11523, Arrêté du 10 juin 2004 pris en application de l'article 42 du code des marchés publics et fixant la liste des mentions devant figurer dans le règlement de la consultation, consulté le 19/06/2013, disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000252730&dateTexte=&categorieLien=id>
46. Direction des affaires juridiques, Guide d'approvisionnement des médicaments, des dispositifs médicaux stériles et autre produits du domaine pharmaceutique, 21 octobre 2002, consulté le 19/06/2013, disponible sur [http://www.economie.gouv.fr/files/files/directions\\_services/daj/marches\\_publics/oeap/gem/dispomedic/dispomedic.pdf](http://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/daj/marches_publics/oeap/gem/dispomedic/dispomedic.pdf)
47. Influence des consommations de médicaments à l'hôpital sur les quantités consommées en ville, Adeline Gallini, Renaud Legal, Florence Taboulet, consulté le 19/06/2013, Disponible sur [http://www.cesasso.org/sites/default/files/Gallini\\_Legal.pdf](http://www.cesasso.org/sites/default/files/Gallini_Legal.pdf)
48. ANSM, Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France, 1999-2009, Juillet 2011, consulté le 20/06/2013, disponible sur [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6949f3707b826ada566544613ee8dafa.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6949f3707b826ada566544613ee8dafa.pdf)
49. Décision santé, Le pharmacien hôpital, Génériques - les nouvelles stratégies, Pages spéciales au numéro 251, Janvier 2009, consulté le 20/06/2013, disponible sur [http://www.decisionsante.com/fileadmin/uploads/PH251\\_bdf.pdf](http://www.decisionsante.com/fileadmin/uploads/PH251_bdf.pdf)
50. Médecine générale 2008-2009, Les causes médicales de décès en France en 2004 et leur évolution 1980-2004, consulté le 20/06/2013, disponible sur [http://www.campusumvf.cnge.fr/materiel/biblio\\_com/2008\\_general\\_p18\\_mortalite.pdf](http://www.campusumvf.cnge.fr/materiel/biblio_com/2008_general_p18_mortalite.pdf)

51. Pharmaceutiques, Médicaments : l'hôpital sauve la croissance, Avril 2009, consulté le 20/06/2013, disponible sur [http://www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq166\\_36\\_dossier.pdf](http://www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq166_36_dossier.pdf)
52. Pharmaceutiques, Médicaments à l'AP-HP : une progression difficile à contenir, Avril 2009, consulté le 20/06/2013, disponible sur [http://www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq166\\_56\\_dossier.pdf](http://www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq166_56_dossier.pdf)
53. Nichi-Iko, Nichi-Iko Pharmaceuticals 2012, consulté le 21/06/2013, disponible sur [http://www.nichiiko.co.jp/english/pdf/nichiiko\\_pyramid.pdf](http://www.nichiiko.co.jp/english/pdf/nichiiko_pyramid.pdf)
54. Medley, Learn about Medley, consulté le 21/06/2013, Ddisponible sur [http://www.medley.com.br/portal/src/english\\_whoare.asp](http://www.medley.com.br/portal/src/english_whoare.asp)
55. Fierce Biotech, The biotech daily monitor, Sanofi-Aventis acquies Laboratorios Kendrick in Mexico, 2 avril 2009, consulté le 20/06/2013, disponible sur <http://www.fiercebiotech.com/press-releases/sanofi-aventis-acquies-laboratorios-kendrick-mexico>
56. Sanofi, Nos produits génériques, consulté le 21/06/2013, disponible sur <http://www.sanofi.com/produits/generiques/generiques.aspx>
57. Panpharma, Hôpital 2013, consulté le 24/06/2013, disponible sur <http://www.panpharma.fr/assets/pdf/FicheHop20130413.pdf>
58. Phanpharma, Société, consulté le 24/06/2013, disponible sur <http://www.panpharma.fr/societe/>
59. Pharmaceutiques, Les leaders du marché français, Septembre 2007, consulté le 24/06/2013, disponible sur [http://www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq149\\_70\\_dossier.pdf](http://www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq149_70_dossier.pdf)

60. République française, Conseil de la concurrence, Décision n°07-D-09 du 14 mars 2007 relative à des pratiques mises en œuvre par le laboratoire GlaxoSmithKline France, consulté le 24/06/2013, disponible sur <http://www.autoritedelaconcurrence.fr/pdf/avis/07d09.pdf>
61. Pharmaceutiques, n°205 Top 20 des labos - la pharma en mouvement, Mars 2013, consulté le 24/06/2013, version papier
62. Base de données publiques des médicaments, Monographie aciclovir, consulté le 24/06/2013, disponible sur [http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=12132&popup=1&imprimer=2&info\[\]=COMPO&info\[\]=CLASS&info\[\]=GENE&info\[\]=CHOIX&info\[\]=ADMIN&info\[\]=CONSV&info\[\]=INDIC&info\[\]=NON\\_INDIC&info\[\]=POS\\_O&info\[\]=C\\_INDIC&info\[\]=PREC\\_EMP&info\[\]=N\\_C\\_INDIC&info\[\]=INTER&info\[\]=GROSSESSE&info\[\]=CONDUITE&info\[\]=EFFET](http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=12132&popup=1&imprimer=2&info[]=COMPO&info[]=CLASS&info[]=GENE&info[]=CHOIX&info[]=ADMIN&info[]=CONSV&info[]=INDIC&info[]=NON_INDIC&info[]=POS_O&info[]=C_INDIC&info[]=PREC_EMP&info[]=N_C_INDIC&info[]=INTER&info[]=GROSSESSE&info[]=CONDUITE&info[]=EFFET)
63. Base de données publiques des médicaments, Monographie valaciclovir, consulté le 24/06/2013, disponible sur [http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=24783&popup=1&imprimer=2&info\[\]=COMPO&info\[\]=CLASS&info\[\]=GENE&info\[\]=CHOIX&info\[\]=ADMIN&info\[\]=CONSV&info\[\]=INDIC&info\[\]=NON\\_INDIC&info\[\]=POS\\_O&info\[\]=C\\_INDIC&info\[\]=PREC\\_EMP&info\[\]=N\\_C\\_INDIC&info\[\]=INTER&info\[\]=GROSSESSE&info\[\]=CONDUITE&info\[\]=EFFET](http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=24783&popup=1&imprimer=2&info[]=COMPO&info[]=CLASS&info[]=GENE&info[]=CHOIX&info[]=ADMIN&info[]=CONSV&info[]=INDIC&info[]=NON_INDIC&info[]=POS_O&info[]=C_INDIC&info[]=PREC_EMP&info[]=N_C_INDIC&info[]=INTER&info[]=GROSSESSE&info[]=CONDUITE&info[]=EFFET)
64. Base de données publiques des médicaments, Monographie céfuroxime, consulté le 24/06/2013, disponible sur <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=15179&info=INDIC>
65. Base de données publiques des médicaments, Monographie céfamandole, consulté le 24/06/2013, disponible sur [http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=15182&popup=1&imprimer=2&info\[\]=COMPO&info\[\]=CLASS&info\[\]=GENE&info\[\]=CHOIX](http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=15182&popup=1&imprimer=2&info[]=COMPO&info[]=CLASS&info[]=GENE&info[]=CHOIX)

[IX&info\[\]=ADMIN&info\[\]=CONSV&info\[\]=INDIC&info\[\]=NON INDIC&info\[\]=POS O&info\[\]=C INDIC&info\[\]=PREC EMP&info\[\]=N C INDIC&info\[\]=INTER&info\[\]=GROSSESSE&info\[\]=CONDUITE&info\[\]=EFFET](#)

66. Version consolidée du traité instituant la Communauté européenne, Article 82, consulté le 25/06/2013, disponible sur [http://eur-lex.europa.eu/fr/treaties/dat/12002E/htm/C\\_2002325FR.003301.html](http://eur-lex.europa.eu/fr/treaties/dat/12002E/htm/C_2002325FR.003301.html)
67. Economag, Prix prédateurs, consulté le 25/06/2013, disponible sur <http://www.economag.com/droit-de-la-concurrence/abus-de-position-dominante-2/prix-predateurs>
68. Bulletin officiel de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, n°8 du 24 mai 2001, Bulletin n°2001-D-23 du Conseil de la concurrence en date du 10 mai 2001 relative aux pratiques de la société Abbott sur le marché des anesthésiques, consulté le 26/06/2013, disponible sur [http://www.bercy.gouv.fr/fonds\\_documentaire/dgccrf/boccrf/01\\_08/a0080014.htm](http://www.bercy.gouv.fr/fonds_documentaire/dgccrf/boccrf/01_08/a0080014.htm)
69. Autorité de la concurrence, Décision n°09-D-28 du 31 juillet 2009 relative à des pratiques de Janssen-Cilag France dans le secteur pharmaceutique, consulté le 27/06/2013, disponible sur <http://www.autoritedelaconcurrence.fr/pdf/avis/09d28.pdf>
70. Johnson & Johnson, Annual report 2012, consulté le 27/06/2013, disponible sur <http://files.shareholder.com/downloads/JNJ/2553478491x0x644760/85FD0CFE-2305-4A02-8294-2E47D0F31850/JNJ2012annualreport.pdf>
71. Janssen, Qui sommes-nous ? , consulté le 27/06/2013, disponible sur <http://www.janssen-france.fr/aboutus>
72. Le Figaro, Teva rachète le fabricant de génériques Ratiopharm, Armelle Bohineust, 19/03/2010, consulté le 27/06/2013, disponible sur

<http://www.lefigaro.fr/societes/2010/03/19/04015-20100319ARTFIG00354-teva-rachete-le-fabricant-de-generiques-ratiopharm-.php>

73. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Mécanisme d'action des médicaments. Interaction médicament – récepteur. Relation dose, concentration, récepteur, effet, consulté le 27/06/2013, disponible sur

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.6.3.3.html>

74. Autorité de la concurrence, Décision n°03-D-35 du 23 juillet 2003 relative aux pratiques mises en œuvre par les laboratoires Sandoz devenus en 1997 Novartis Pharma SA sur le marché de certaines spécialités pharmaceutiques destinés au hôpitaux, consulté le 28/06/2013, disponible sur

<http://www.autoritedelaconcurrence.fr/pdf/avis/03d35.pdf>

75. Sandoz, Therapeutic areas, consulté le 28/06/2013, disponible sur

[http://www.sandoz.com/our\\_products/therapeutic\\_areas.shtml](http://www.sandoz.com/our_products/therapeutic_areas.shtml)

76. Base de données publiques des médicaments, Monographie du Sandimmun®, consulté le 28/06/2013, disponible sur

[http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=7782&popup=1&imprimer=2&info\[\]=COMPO&info\[\]=CLASS&info\[\]=GENE&info\[\]=CHOIX&info\[\]=ADMIN&info\[\]=CONSV&info\[\]=INDIC&info\[\]=NON\\_INDIC&info\[\]=POSO&info\[\]=C\\_INDIC&info\[\]=PREC\\_EMP&info\[\]=N\\_C\\_INDIC&info\[\]=INTER&info\[\]=GROSSESSE&info\[\]=CONDUITE&info\[\]=EFFET](http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=7782&popup=1&imprimer=2&info[]=COMPO&info[]=CLASS&info[]=GENE&info[]=CHOIX&info[]=ADMIN&info[]=CONSV&info[]=INDIC&info[]=NON_INDIC&info[]=POSO&info[]=C_INDIC&info[]=PREC_EMP&info[]=N_C_INDIC&info[]=INTER&info[]=GROSSESSE&info[]=CONDUITE&info[]=EFFET)

77. Base de données publiques des médicaments, Monographie du Neoral®, consulté le 28/06/2013, disponible sur

[http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=9106&popup=1&imprimer=2&info\[\]=COMPO&info\[\]=CLASS&info\[\]=GENE&info\[\]=CHOIX&info\[\]=ADMIN&info\[\]=CONSV&info\[\]=INDIC&info\[\]=NON\\_INDIC&info\[\]=POSO&info\[\]=C\\_INDIC&info\[\]=PREC\\_EMP&info\[\]=N\\_C\\_INDIC&info\[\]=INTER&info\[\]=GROSSESSE&info\[\]=CONDUITE&info\[\]=EFFET](http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=9106&popup=1&imprimer=2&info[]=COMPO&info[]=CLASS&info[]=GENE&info[]=CHOIX&info[]=ADMIN&info[]=CONSV&info[]=INDIC&info[]=NON_INDIC&info[]=POSO&info[]=C_INDIC&info[]=PREC_EMP&info[]=N_C_INDIC&info[]=INTER&info[]=GROSSESSE&info[]=CONDUITE&info[]=EFFET)

78. Base de données publiques des médicaments, Monographie du Vepeside®, consulté le 28/06/2013, disponible sur [http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=7208&popup=1&imprimer=2&info\[\]=COMPO&info\[\]=CLASS&info\[\]=GENE&info\[\]=CHOIX&info\[\]=ADMIN&info\[\]=CONSV&info\[\]=INDIC&info\[\]=NON\\_INDIC&info\[\]=POSO&info\[\]=C\\_INDIC&info\[\]=PREC\\_EMP&info\[\]=N\\_C\\_INDIC&info\[\]=INTER&info\[\]=GR OSSESSE&info\[\]=CONDUITE&info\[\]=EFFET](http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=7208&popup=1&imprimer=2&info[]=COMPO&info[]=CLASS&info[]=GENE&info[]=CHOIX&info[]=ADMIN&info[]=CONSV&info[]=INDIC&info[]=NON_INDIC&info[]=POSO&info[]=C_INDIC&info[]=PREC_EMP&info[]=N_C_INDIC&info[]=INTER&info[]=GR OSSESSE&info[]=CONDUITE&info[]=EFFET)
79. Base de données publiques des médicaments, Monographie du Parlodel®, consulté le 28/06/2013, disponible sur [http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=4727&popup=1&imprimer=2&info\[\]=COMPO&info\[\]=CLASS&info\[\]=GENE&info\[\]=CHOIX&info\[\]=ADMIN&info\[\]=CONSV&info\[\]=INDIC&info\[\]=NON\\_INDIC&info\[\]=POSO&info\[\]=C\\_INDIC&info\[\]=PREC\\_EMP&info\[\]=N\\_C\\_INDIC&info\[\]=INTER&info\[\]=GR OSSESSE&info\[\]=CONDUITE&info\[\]=EFFET](http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=4727&popup=1&imprimer=2&info[]=COMPO&info[]=CLASS&info[]=GENE&info[]=CHOIX&info[]=ADMIN&info[]=CONSV&info[]=INDIC&info[]=NON_INDIC&info[]=POSO&info[]=C_INDIC&info[]=PREC_EMP&info[]=N_C_INDIC&info[]=INTER&info[]=GR OSSESSE&info[]=CONDUITE&info[]=EFFET)
80. Base de données publiques des médicaments, Monographie du Leponex®, consulté le 28/06/2013, disponible sur [http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=3949&popup=1&imprimer=2&info\[\]=COMPO&info\[\]=CLASS&info\[\]=GENE&info\[\]=CHOIX&info\[\]=ADMIN&info\[\]=CONSV&info\[\]=INDIC&info\[\]=NON\\_INDIC&info\[\]=POSO&info\[\]=C\\_INDIC&info\[\]=PREC\\_EMP&info\[\]=N\\_C\\_INDIC&info\[\]=INTER&info\[\]=GR OSSESSE&info\[\]=CONDUITE&info\[\]=EFFET](http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=3949&popup=1&imprimer=2&info[]=COMPO&info[]=CLASS&info[]=GENE&info[]=CHOIX&info[]=ADMIN&info[]=CONSV&info[]=INDIC&info[]=NON_INDIC&info[]=POSO&info[]=C_INDIC&info[]=PREC_EMP&info[]=N_C_INDIC&info[]=INTER&info[]=GR OSSESSE&info[]=CONDUITE&info[]=EFFET)
81. Assurance maladie, Avis de la Commission de la transparence du Seropram®, consulté le 01/07/2013, disponible sur [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm//fiche/index\\_fic\\_sp\\_avis.php?p\\_code\\_cip=3400957051075&p\\_menu=FICHE&p\\_site=AMELI/](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm//fiche/index_fic_sp_avis.php?p_code_cip=3400957051075&p_menu=FICHE&p_site=AMELI/)
82. Base de données publiques des médicaments, Monographie du Seropram®, consulté le 01/07/2013, disponible sur [http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=9058&popup=1&imprimer=2&info\[\]=COMPO&info\[\]=CLASS&info\[\]=GENE&info\[\]=CHOIX](http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=9058&popup=1&imprimer=2&info[]=COMPO&info[]=CLASS&info[]=GENE&info[]=CHOIX)

[X&info\[\]=ADMIN&info\[\]=CONSV&info\[\]=INDIC&info\[\]=NON\\_INDIC&info\[\]=POSO  
&info\[\]=C\\_INDIC&info\[\]=PREC\\_EMP&info\[\]=N\\_C\\_INDIC&info\[\]=INTER&info\[\]=GR  
OSSESSE&info\[\]=CONDUITE&info\[\]=EFFET](#)

83. La Tribune, Médicaments : Bruxelles sanctionne 9 laboratoires pour avoir freiné l'arrivée de génériques, 19/06/2013, consulté le 01/07/2013, disponible sur [http://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/20130603trib000768097/medicaments-bruxelles-sanctionne-9-laboratoires-pour-avoir-freine-l-arrivee-des-generiques.html#xtor=EPR-2-\[Lactu+du+jour](http://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/20130603trib000768097/medicaments-bruxelles-sanctionne-9-laboratoires-pour-avoir-freine-l-arrivee-des-generiques.html#xtor=EPR-2-[Lactu+du+jour)
84. Commission Européenne, Ententes : La commission inflige des amendes à Lundbeck et à d'autres laboratoires pharmaceutiques pour avoir retardé la commercialisation de médicaments génériques, 19/06/2013, consulté le 01/07/2013, disponible sur [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-13-563\\_fr.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-13-563_fr.htm)
85. Commission Européenne, Entente et abus de position dominante, la commission ouvre une enquête formelle à l'égard de l'entreprise pharmaceutique Lundbeck, 07/01/2010, consulté le 01/07/2013, disponible sur [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-10-8\\_fr.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-10-8_fr.htm)
86. Commission européenne, Version consolidée du traité sur l'Union Européenne - Version consolidée du traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne, Journal officiel du 25/09/2008, consulté le 01/07/2013, disponible sur <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2008:115:0001:01:FR:HTML>
87. La Tribune, L'industrie pharmaceutique dans le collimateur de l'autorité de la concurrence, 15/01/2013, consulté le 01/07/2013, disponible sur <http://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/20130115trib000742567/l-industrie-pharmaceutique-dans-le-collimateur-de-l-autorite-de-la-concurrence.html>

88. Commission Européenne, Antitrust : la commission a adressé une communication des griefs à Servier et à d'autres entreprises, 30/07/2012, consulté le 01/07/2013, disponible sur [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-12-835\\_fr.htm#PR\\_metaPressRelease\\_bottom](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-12-835_fr.htm#PR_metaPressRelease_bottom)
89. Commission Européenne, Antitrust : la commission a adressé une communication des griefs à J&J et à Novartis concernant l'entrée retardée d'analgésiques génériques sur le marché, 31/01/2013, consulté le 01/07/2013, disponible sur [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-13-81\\_fr.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-13-81_fr.htm)
90. Commission Européenne, Concurrence : la commission modifie les lignes directrices pour le calcul des amendes dans les affaires antitrust, 28/06/2006, consulté le 01/07/2013, disponible sur [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-06-857\\_fr.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-06-857_fr.htm)
91. Journal officiel de l'union européenne, Lignes directrices pour le calcul des amendes infligées en l'application de l'article 23, paragraphe 2 du règlement (CE) n°1/2003, consulté le 01/07/2013, disponible sur <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2006:210:0002:0005:FR:PDF>
92. Journal officiel de l'union européenne, Communication de la commission sur l'immunité d'amendes et la réduction de leurs montants dans les affaires portant sur des ententes, consulté le 01/07/2013, disponible sur <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2006:298:0017:0022:FR:PDF>
93. Autorité de la concurrence, Présentation, consulté le 01/07/2013, disponible sur [http://www.autoritedelaconcurrence.fr/user/standard.php?id\\_rub=167](http://www.autoritedelaconcurrence.fr/user/standard.php?id_rub=167)
94. Autorité de la concurrence, Les activités du réseau européen de la concurrence, consulté le 02/07/2013, disponible sur [http://www.autoritedelaconcurrence.fr/user/standard.php?id\\_rub=353&id\\_article=1282](http://www.autoritedelaconcurrence.fr/user/standard.php?id_rub=353&id_article=1282)

95. International competition network, About, consulté le 02/07/2013, disponible sur <http://www.internationalcompetitionnetwork.org/about.aspx>
96. Institut de recherche et de documentation en économie de la santé, Bulletin d'information en économie de la santé, Questions d'économie de la santé, n°84 – Octobre 2004, consulté le 04/07/2013, disponible sur <http://www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes84.pdf>
97. Industrie pharma, Pharma/GlaxoSmithKline : le brevet de l'Augmentin menacé aux Etats-Unis, 01 juin 2001, consulté le 04/07/2013, disponible sur <http://www.industrie.com/pharma/pharmacie-glaxosmithkline-le-brevet-de-l-augmentin-menacee-aux-etats-unis,12373>
98. Industrie pharma, Pharmacie/générique : dernier verdict défavorable pour Eli Lilly, 14 janvier 2002, consulté le 04/07/2013, disponible sur <http://www.industrie.com/pharma/pharmacie-generiques-du-prozac-dernier-verdict-defavorable-pour-eli-lilly,11837>
99. Commission européenne, Pharmaceutical sector enquiry – preliminary report. Fac sheet ; Originator – generic competition, consulté le 05/07/2013, disponible sur [http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/2\\_Originator\\_Generic\\_competition.pdf](http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/2_Originator_Generic_competition.pdf)
100. Industrie pharma, Génériques : Sandoz acquiert l'oncologie d'Ebewe pharma, 25 mai 2009, consulté le 05/07/2013, disponible sur <http://www.industrie.com/pharma/generiques-sandoz-acquiert-l-oncologie-d-ebewe-pharma,3698>
101. Novartis, Annual report 2012, consulté le 05/07/2013, disponible sur [http://www.novartis.com/cs/groups/public/@nph\\_com\\_corp/documents/document/n\\_prod\\_445285.pdf](http://www.novartis.com/cs/groups/public/@nph_com_corp/documents/document/n_prod_445285.pdf)

102. Hospira, Annual report 2012, consulté le 05/07/2013, disponible sur <http://www.hospirainvestor.com/phoenix.zhtml?c=175550&p=irol-irhome>
103. European Commission, Pharmaceutical sector enquiry, Final report, 8 July 2008, consulté le 08/07/2013, disponible sur [http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff\\_working\\_paper\\_part1.pdf](http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff_working_paper_part1.pdf)
104. Le point, Le déficit de la sécurité sociale se rétracte, 09/04/2013, consulté le 10/07/2013, disponible sur [http://www.lepoint.fr/economie/le-deficit-de-la-securite-sociale-se-retracte-09-04-2013-1652411\\_28.php](http://www.lepoint.fr/economie/le-deficit-de-la-securite-sociale-se-retracte-09-04-2013-1652411_28.php)
105. European Commission, Pharmaceutical sector enquiry – preliminary report, Fact sheet « Prices, time to generic entry and consumer savings », consulté le 10/07/2013, disponible sur [http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/1\\_Prices\\_time\\_to\\_generic\\_entry\\_and\\_consumer\\_savings.pdf](http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/1_Prices_time_to_generic_entry_and_consumer_savings.pdf)
106. Conseil d'Etat, Le conseil d'Etat et la juridiction administrative, consulté le 10/07/2014, disponible sur <http://www.conseil-etat.fr/fr/dossiers-thematiques/le-juge-administratif-et-le-droit-des-medicaments.html>
107. Nouvelle gouvernance : du clud à la sous-commission douleur, Janvier 2008, consulté le 10/07/2014, disponible sur [http://www.cnrdr.fr/IMG/pdf/NOUV\\_%20LEG\\_%20CLUD\\_1.pdf](http://www.cnrdr.fr/IMG/pdf/NOUV_%20LEG_%20CLUD_1.pdf)
108. Décret n° 2004-546 du 15 juin 2004 relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente de médicaments au public par certains établissements de santé et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale, consulté le 11/07/2014, disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000251171&dateTexte=&categorieLien=id>

109. CNAM, Guide des Equivalents Thérapeutiques, consulté le 11/07/2014, disponible sur <http://www.smart-doc.org/projects/dggmedic/>
110. HAS, Méthodes d'évaluation des recommandations de bonne pratique, Consulté le 11/07/2014, disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_418716/fr/methodes-delaboration-des-recommandations-de-bonne-pratique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_418716/fr/methodes-delaboration-des-recommandations-de-bonne-pratique)
111. Conseil d'Etat, 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> sous sections réunies, 12/01/2005, 256001, Publié au recueil Lebon, consulté le 11/07/2014, disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do?oldAction=rechJuriAdmin&idTexte=CETATEXT000008236110&fastReqId=1185908115&fastPos=1>
112. Régulations des dépenses pharmaceutiques hospitalières, Blandine Juillard-Condat, 19/11/2011, consulté le 11/07/2014, disponible sur <http://thesesups.ups-tlse.fr/1380/1/2011TOU30187.pdf>
113. Marchés publics – Qu'est ce qu'un marché public ?, consulté le 13/07/2014, Disponible sur <http://www.marche-public.fr/Marches-publics.htm>
114. Code des marchés publics, annexe au décret n° 2006-975 du 1er août 2006 portant code des marchés publics (CMP 2006 2014), consulté le 13/07/2014, disponible sur <http://www.marche-public.fr/CMP-2006/Determination-besoins-a-satisfaire.htm>
115. Ministère de l'économie et des finances, Guide de l'achat publique, Produits de santé en établissement hospitalier, Juillet 2012, consulté le 13/07/2014, disponible sur [http://www.economie.gouv.fr/files/directions\\_services/daj/marches\\_publics/oeap/gem/produits\\_sante\\_etablissements\\_hospitaliers/produits\\_sante\\_etablissements\\_hospitaliers.pdf](http://www.economie.gouv.fr/files/directions_services/daj/marches_publics/oeap/gem/produits_sante_etablissements_hospitaliers/produits_sante_etablissements_hospitaliers.pdf)

116. Centre Hospitalier Saint Anne, Paris, Quels sont les facteurs d'évolution des prix pour les marchés des médicaments, Septembre 2010, consulté le 14/07/2014, Version papier
117. Décision santé, N°282, Génériques, comment sortir du rang, 02/2012, consulté le 14/07/2014, Version papier
118. ANSM, Référentiel de bon usage des médicaments, consulté le 14/07/2014, disponible sur [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/(offset)/0)
119. ANSM, Analyse des ventes de médicaments en 2013, Juin 2014, consulté le 17/07/2014, disponible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communique>
120. Huffigton Post, Pourquoi les médicaments Ranbaxy sont interdits aux Etats-Unis (et pourquoi pas en France ?), 27/01/2014, consulté le 17/07/2014, disponible sur [http://www.huffingtonpost.fr/charlotte-goulmy/interdiction-medicaments-ranbaxy\\_b\\_4666819.html](http://www.huffingtonpost.fr/charlotte-goulmy/interdiction-medicaments-ranbaxy_b_4666819.html)
121. Info Centre des Activités Régionales de Santé, Les prescriptions hospitalières de médicaments exécutées ou délivrées en ville, consulté le 18/07/2014, disponible sur <http://www.icarsante-paca.fr/arkotheque/client/icars/fiches/detail.php?ref=536>
122. Autorité de la concurrence, Avis 13-A-24 du 19 décembre 2013 relatif au fonctionnement de la concurrence dans le secteur de la distribution du médicament à usage humain en ville, consulté le 12/09/2014, disponible sur <http://www.autoritedelaconcurrence.fr/pdf/avis/13a24.pdf>
123. Ministère de la Santé et des Sports, Rétrocession des médicaments, 15/09/09, consulté le 16/09/2014, disponible sur [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/retrocession\\_medicaments-2.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/retrocession_medicaments-2.pdf)

124. Ameli, RETROCEDAM' 2010-2013, consulté le 16/09/2014, disponible sur <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/retroced-am-2010-2013.php>
125. République française, Décret n° 2011-453 du 22 avril 2011 relatif à la régulation des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursés sur l'enveloppe des soins de ville, consulté le 16/09/2014, disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023897308&dateTexte=&categorieLien=id>
126. République française, Arrêté du 15 décembre 2014 fixant pour l'année 2015 le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville, consulté le 22/03/2015, disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029921484&dateTexte=&categorieLien=id>
127. E-santé, Guide des équivalences entre médicaments : marques, DCI, génériques, consulté le 16/09/2014, disponible sur <http://www.e-sante.fr/guide-equivalences-entre-medicaments-marques-dci-generiques/actualite/1118>
128. ANSM, Mise au point : Clonazepam (Rivotril®) per os utilisé hors AMM, Novembre 2011, consulté le 18/09/2014, disponible sur [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3de3f45af94fd63d325939f129f018f1.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3de3f45af94fd63d325939f129f018f1.pdf)

129. ARS Poitou-Charentes, Régulation des dépenses de médicaments résultant de prescriptions médicales effectuées par des établissements de santé, consulté le 23/09/2014, disponible sur [https://omedit.esante-poitou-charentes.fr/portail/p.h.m.e.v./gallery\\_files/site/80/532/2648.pdf](https://omedit.esante-poitou-charentes.fr/portail/p.h.m.e.v./gallery_files/site/80/532/2648.pdf)
130. ANSM, L'ANSM lance une procédure de suspension, à compter du 18 décembre, de 25 médicaments commercialisés en France - Point d'Information, consulté le 01/03/2015, disponible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-lance-une-procedure-de-suspension-a-compter-du-18-decembre-de-25-medicaments-commercialises-en-France-Point-d-Information>
131. Ameli, Avenant n°8 à l'accord national sur les médicaments génériques, consulté le 22/03/2015, disponible sur [http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/accord-national-sur-les-generiques/avenant-n-8-a-l-accord-national-sur-les-generiques\\_moselle.php](http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/accord-national-sur-les-generiques/avenant-n-8-a-l-accord-national-sur-les-generiques_moselle.php)
132. Ameli, Répertoire conventionnel des génériques, consulté le 22/03/2015, disponible sur [http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/exercer-au-quotidien/codage/medicaments/repertoire-conventionnel-des-generiques\\_moselle.php](http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/exercer-au-quotidien/codage/medicaments/repertoire-conventionnel-des-generiques_moselle.php)
133. Ministère de la santé, Présentation du programme PHARE, consulté le 22/03/2015, disponible sur [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Programme PHARE - presentation.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Programme_PHARE_-_presentation.pdf)

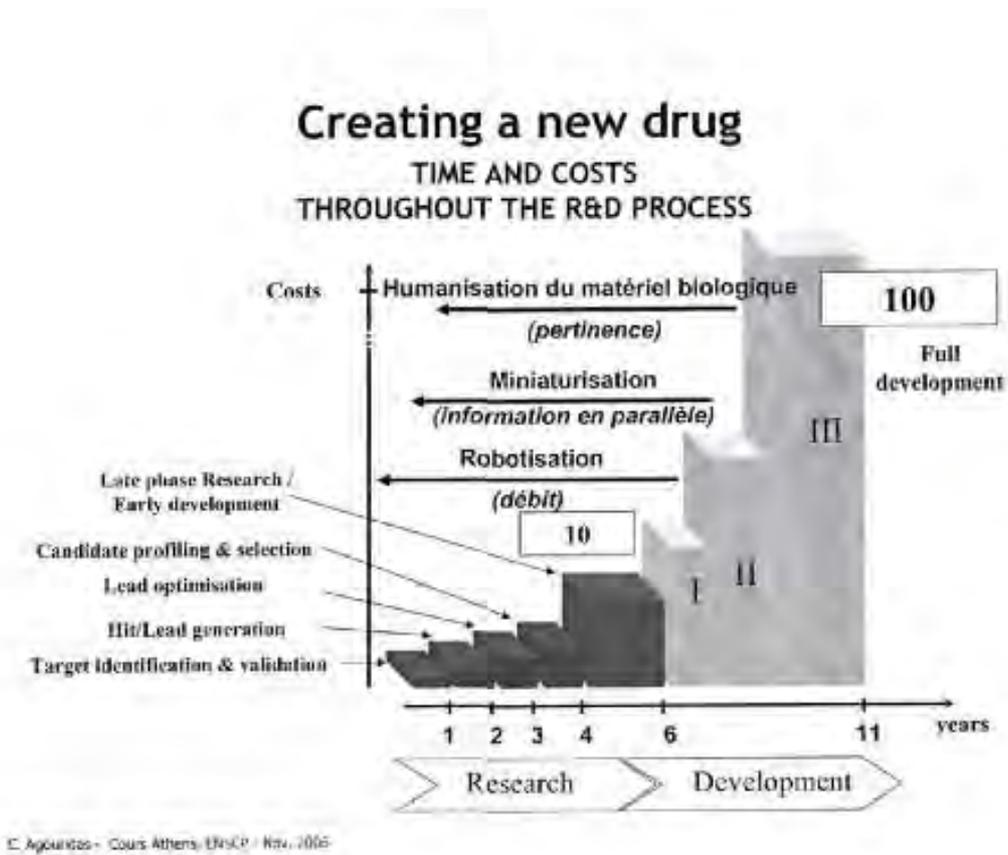
134. Ministère de la santé, Programme PHARE, Résultats campagne 2013-2014, consulté le 22/03/2015, disponible sur [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese\\_campagne\\_PHARE\\_2013-2014.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_campagne_PHARE_2013-2014.pdf)
135. Ministère de la santé, PHARE Achats hospitaliers – Ambition 2015-2017, consulté le 22/03/2015, disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/les-achats-hospitaliers-le-programme-phare,9524.html>
136. Journal Officiel de la République Française, Décret n° 2014-1359 du 14 novembre 2014 relatif à l'obligation de certification des logiciels d'aide à la prescription médicale et des logiciels d'aide à la dispensation prévue à l'article L. 161-38 du code de la sécurité social, consulté le 28/03/2015, disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029761800&categorieLien=id>
137. Haute Autorité de Santé, Référentiel de certification par essai de type des logiciels hospitaliers d'aide à la prescription, version de juin 2012, consulté le 28/03/2015, disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/referentiel\\_certification\\_lap\\_hospitalier\\_juin12.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/referentiel_certification_lap_hospitalier_juin12.pdf)
138. [Ameli, Base des médicaments et informations tarifaires, consulté le 18/04/2015, disponible sur](#) [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/index\\_tele\\_ucd.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_tele_ucd.php?p_site=AMELI)

139. [ANSM, Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie, consulté le 30/05/2015, disponible sur http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Substitution-des-medicaments-antiepileptiques-dans-l-epilepsie](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Substitution-des-medicaments-antiepileptiques-dans-l-epilepsie)
140. Legifrance, Arrêté du 9 mai 2005 pris en application de l'article L. 165-7 du code de la sécurité sociale, consulté le 30/05/2015, disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000259121>
141. Legifrance, Arrêté du 12 février 2015 fixant la fraction d'écart médicament indemnisable en rétrocession mentionnée au II de l'article L. 162-16-5 du code de la sécurité sociale, consulté le 30/05/2015, disponible sur <http://legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/2/12/AFSS1503180A/jo/texte>
142. Assemblée nationale, Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2015, consulté le 30/05/2015, disponible sur <http://www.assemblee-nationale.fr/14/projets/pl2252.asp>
143. Legifrance, Arrêté du 20 mars 2015 fixant pour la période du 1<sup>er</sup> avril au 31 décembre 2015 le taux prévisionnel de prescription des médicaments mentionné au II de l'article L. 162-30-2 du code de la sécurité sociale, consulté le 30/05/2015, disponible sur [http://www.fehap.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/arrete\\_du\\_20\\_mars\\_2015\\_fixant\\_le\\_taux\\_previsionnel\\_de\\_prescription\\_de\\_medicaments\\_generiques\\_pour\\_la\\_periode\\_du\\_1er\\_avril\\_au\\_31\\_decembre\\_2015.pdf](http://www.fehap.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/arrete_du_20_mars_2015_fixant_le_taux_previsionnel_de_prescription_de_medicaments_generiques_pour_la_periode_du_1er_avril_au_31_decembre_2015.pdf)

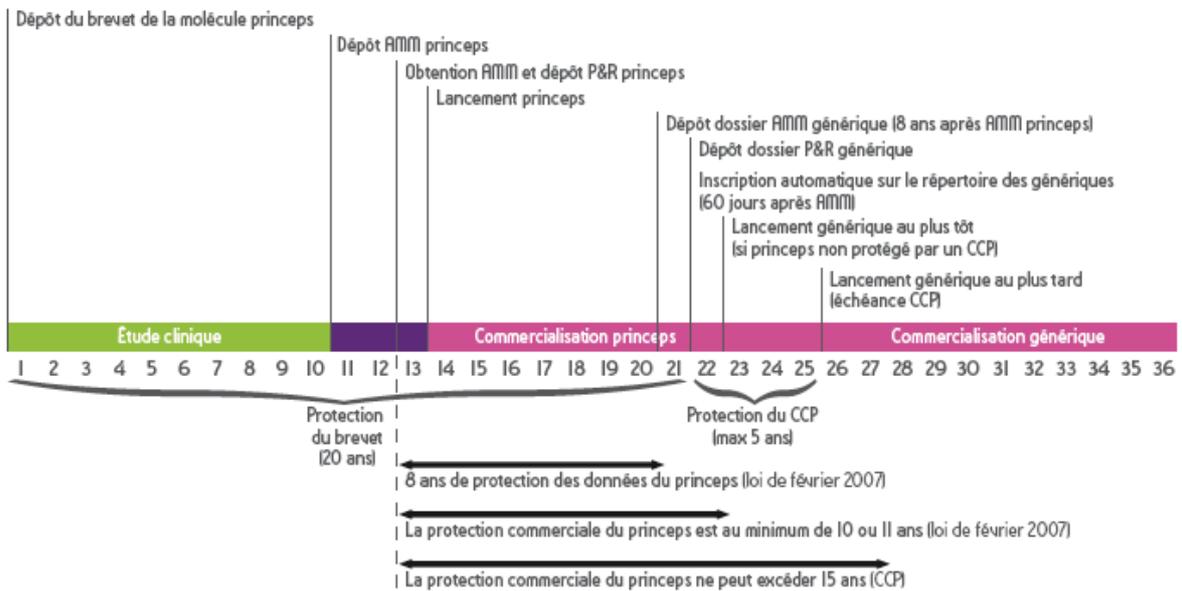
144. IMS, Données mensuelles, consulté le 31/05/2015
145. République française, Plan national d'action de promotion des médicaments génériques, Mars 2015, consulté le 31/05/2015, disponible sur [http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_national\\_medicaments\\_generiques\\_24mars2015.pdf](http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_medicaments_generiques_24mars2015.pdf)
146. Ministère des finances et des comptes publics, Circulaire du 9 avril 2014 relative à la mise en œuvre en 2014 des nouvelles dispositions rapprochant la maîtrise des dépenses au titre des produits de santé des listes en sus et le contant de bon usage, consulté le 31/05/2015, disponible sur [http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2014/04/cir\\_38185.pdf](http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2014/04/cir_38185.pdf)
147. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, Rôles des prescripteurs / acheteur / pharmacien tout au long du processus d'Achat, consulté le 20/06/2015, disponible sur [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Role\\_prescripteur\\_-\\_acheteur\\_-\\_pharmacien.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Role_prescripteur_-_acheteur_-_pharmacien.pdf)
148. CBUMPP Midi Pyrénées 2014-2018, consulté le 22/06/2015, disponible sur <http://omedit-mip.jimdo.com/contractualisation/cbum/cbum-2014-2018/>

## ANNEXES

### Annexe 1: Temps et coût de développement d'un médicament



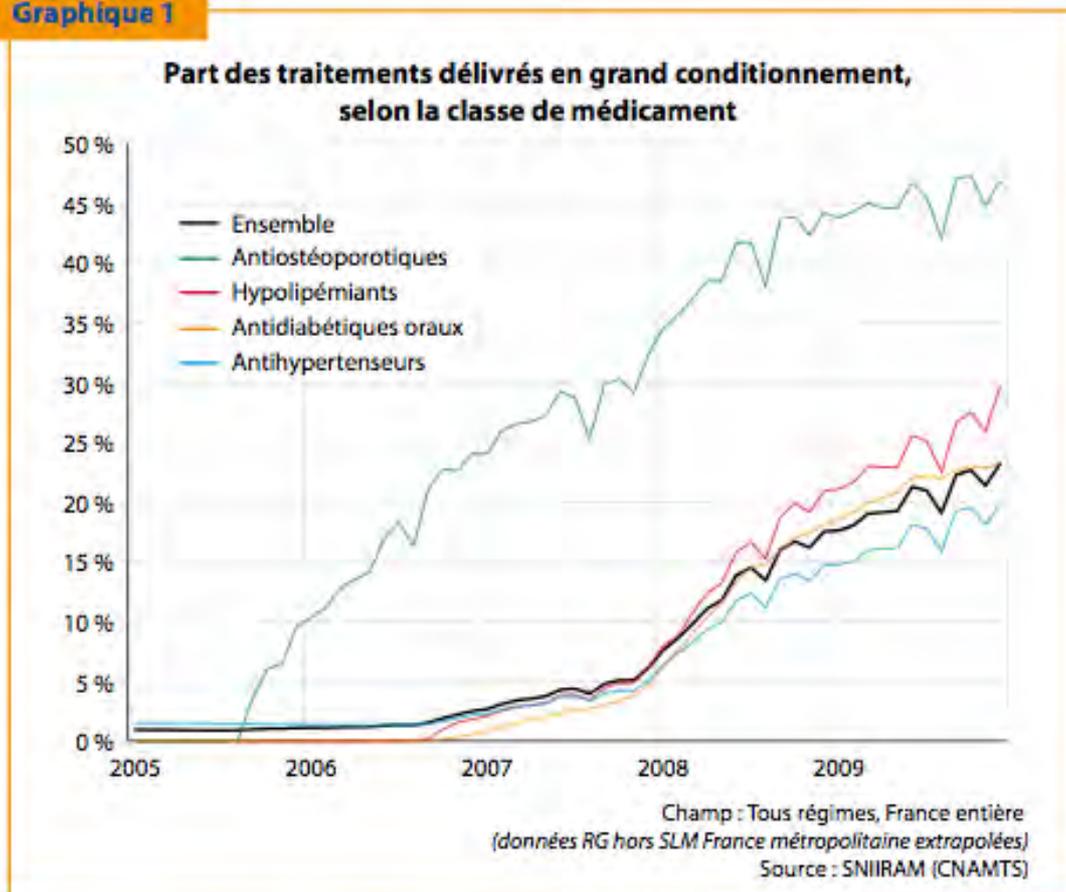
## Annexe 2 : Résumé de la durée de protection des médicaments en France



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

**Annexe 3 :** Evolution de la délivrance de boîtes de médicaments au conditionnement trimestriel en France entre 2005 et 2009

**Graphique 1**



**Annexe 4 :** Répartition des différentes procédures d'obtention d'AMM en France entre 2008 et 2011

**AMM nationales génériques**

RANG	2008	2009	2010	2011
Demandes d'AMM	625	614	673	613
AMM notifiées	759	661	647	448
Abandons de demande	21	35	37	11
Refus	56	57	29	39

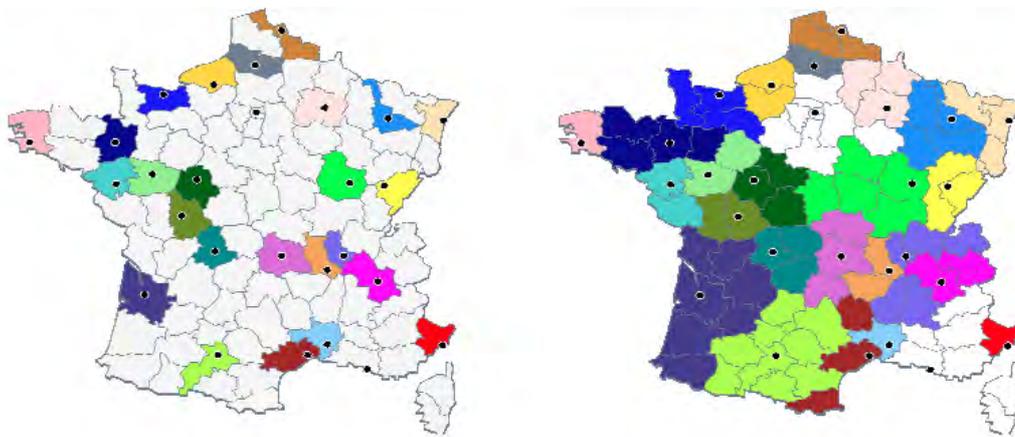
**AMM centralisées**

RANG	2008	2009	2010	2011
Nombre total de dossiers	102	95	89	99
dont France rapporteur	24	20	19	14
dont France destinataire	78	75	70	85

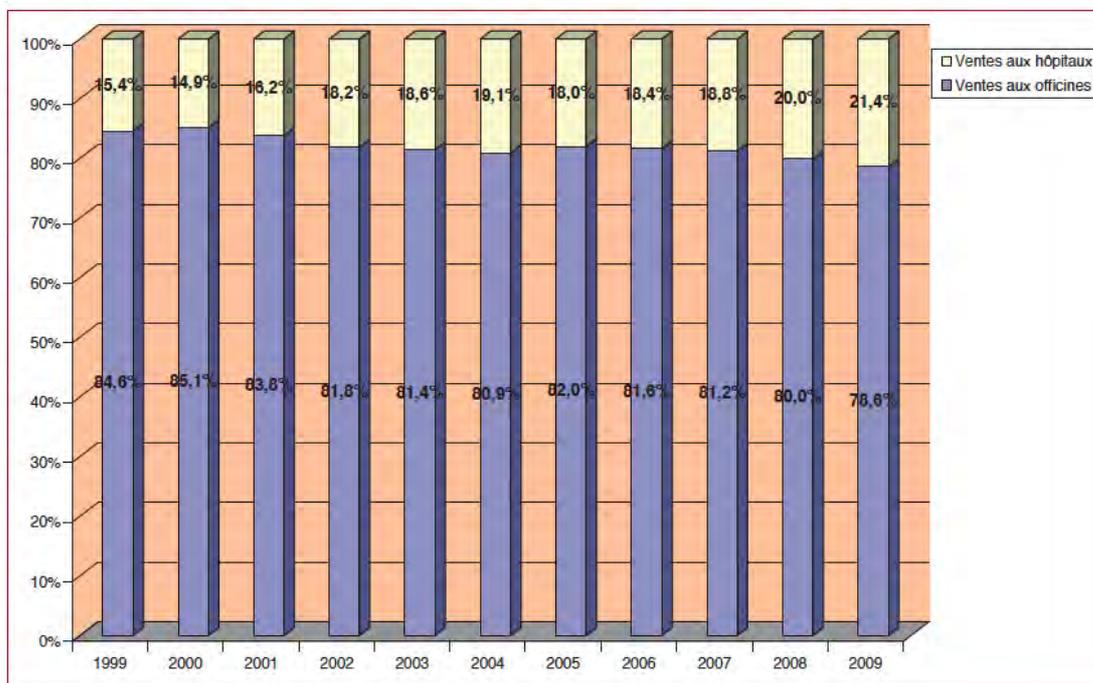
**AMM en reconnaissance mutuelle et décentralisée (procédures gérées en France)**

RANG	2008	2009	2010	2011
Nombre total de dossiers	397	425	528	380
dont France rapporteur	58	60	37	34
dont France destinataire	339	365	491	346

**Annexe 5 :** Influence de la consommation de médicaments à l'hôpital sur les quantités de médicaments consommées en ville, CHU concernés et zones de travail



**Annexe 6 :** Evolution de la répartition des ventes de médicaments en France entre le secteur hospitalier et de ville entre 1999 et 2009



## Annexe 7 : Analyse des ventes de spécialités en officine et à l'hôpital entre 1999 et 2009

Unité : million d'euros

ANNEE	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Spécialités remboursables vendues aux officines	12 865	13 728	14 801	15 467	16 583	17 561
<i>dont homéopathie à nom commun</i>	140	150	159	166	174	170
Spécialités non remboursables vendues aux officines	1 062	1 054	1 119	1 152	1 183	1 231
S/total spécialités vendues aux officines	13 927	14 782	15 920	16 619	17 766	18 792
Spécialités vendues aux hôpitaux et aux collectivités	2 531	2 598	3 084	3 708	4 057	4 427
TOTAL FRANCE	16 458	17 380	19 004	20 327	21 823	23 219

ANNEE	2005	2006	2007	2008	2009	Evolution 2009/2008
Spécialités remboursables vendues aux officines	18 716	18 827	19 606	19 525	19 880	1,8%
<i>dont homéopathie à nom commun</i>	166	162	165	160	165	3,1%
Spécialités non remboursables vendues aux officines	1 259	1 432	1 482	1 654	1 660	0,4%
S/total spécialités vendues aux officines	19 975	20 259	21 088	21 179	21 540	1,7%
Spécialités vendues aux hôpitaux et aux collectivités	4 384	4 583	4 885	5 395	5 862	8,7%
TOTAL FRANCE	24 359	24 842	25 973	26 574	27 402	3,1%

N.B. : La progression des ventes aux hôpitaux n'est plus que de 4,7% si l'on exclut les ventes de vaccins de la grippe A(H1N1)

**Annexe 8 :** Evolution des ventes en valeur et en volume à l'hôpital des anti-infectieux, antinéoplasiques et anesthésiques

**Chiffre d'affaires des ventes aux hôpitaux**

unité : million d'euros

Année	1999	2000	2001	2002	2003	2004
J01 Antibactériens à usage systémique	213	200	213	293	220	217
J02 Antimycosiques	34	37	47	61	87	100
J04 Antimycobactériens	2	2	2	3	2	2
J05 Antiviraux à usage systémique	319	337	347	357	439	470
J06 Immunserums et immunoglobulines	46	58	79	92	115	131
J07 Vaccins	28	29	29	37	31	15
TOTAL :	641	662	716	843	894	935
% du marché hospitalier :	25,4%	25,5%	23,2%	22,7%	22,0%	21,1%

Année	2005	2006	2007	2008	2009	TCMA 1999-2009
J01 Antibactériens à usage systémique	217	206	186	174	166	-2,4%
J02 Antimycosiques	119	129	132	140	141	15,2%
J04 Antimycobactériens	2	2	2	2	2	5,1%
J05 Antiviraux à usage systémique	393	348	345	361	393	2,1%
J06 Immunserums et immunoglobulines	151	168	208	236	251	18,4%
J07 Vaccins	19	23	25	27	247	24,4%
TOTAL :	902	876	898	960	1 201	6,5%
% marché hospitalier :	20,6%	19,1%	18,4%	17,8%	20,5%	

**Unités vendues aux hôpitaux**

unité : million

Année	1999	2000	2001	2002	2003	2004
J01 Antibactériens à usage systémique	24	21	20	26	20	19
J02 Antimycosiques	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8
J04 Antimycobactériens	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4
J05 Antiviraux à usage systémique	3	3	2	2	2	2
J06 Immunserums et immunoglobulines	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5
J07 Vaccins	2	2	2	3	2	1
TOTAL :	30	27	26	32	26	24

Année	2005	2006	2007	2008	2009	TCMA 1999-2009
J01 Antibactériens à usage systémique	20	20	19	19	20	-1,6%
J02 Antimycosiques	0,8	0,8	0,7	0,6	0,5	-2,2%
J04 Antimycobactériens	0,4	0,4	0,3	0,3	0,4	1,9%
J05 Antiviraux à usage systémique	2	1	1	1	18	20,5%
J06 Immunserums et immunoglobulines	0,6	0,8	1,1	1,0	1,1	11,4%
J07 Vaccins	2	2	2	3	12	18,0%
TOTAL :	25	26	25	25	52	5,7%

### Chiffre d'affaires des ventes aux hôpitaux

Année	1999	2000	2001	2002	2003	2004
LD1 Antinéoplasiques	317	363	472	629	721	906
LD2 Thérapeutique endocrine	1	1	1	1	1	1
LD3 Immunostimulants	101	112	198	247	140	99
LD4 Immunosuppresseurs	89	58	88	142	167	157
TOTAL :	508	533	759	1 018	1 030	1 163
% du marché hospitalier :	20,1%	20,5%	24,6%	27,5%	25,4%	26,3%

Année	2005	2006	2007	2008	2009	TCMA 1999-2009
LD1 Antinéoplasiques	1 074	1 308	1 412	1 591	1 617	17,7%
LD2 Thérapeutique endocrine	3	1	1	2	2	9,5%
LD3 Immunostimulants	52	37	31	29	33	-10,6%
LD4 Immunosuppresseurs	129	148	188	365	457	17,8%
TOTAL :	1 258	1 493	1 631	1 987	2 109	15,3%
% marché hospitalier :	28,7%	32,6%	33,4%	36,8%	36,0%	

### Unités vendues aux hôpitaux

unité : million

Année	1999	2000	2001	2002	2003	2004
LD1 Antinéoplasiques	3	3	4	5	5	5
LD2 Thérapeutique endocrine	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
LD3 Immunostimulants	0,6	0,4	0,4	0,4	0,3	0,2
LD4 Immunosuppresseurs	0,7	0,4	0,5	0,7	0,7	0,3
TOTAL :	5	4	5	6	6	6

Année	2005	2006	2007	2008	2009	TCMA 1999-2009
LD1 Antinéoplasiques	6	6	6	6	6	5,7%
LD2 Thérapeutique endocrine	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	8,0%
LD3 Immunostimulants	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	-11,2%
LD4 Immunosuppresseurs	0,3	0,4	0,5	0,5	0,6	-1,3%
TOTAL :	6	7	7	7	7	3,6%

### Evolution des ventes d'antineoplasiques

unité : million d'euros

	1 999	2 000	2 001	2 002	2 003	2 004
LD1A Agents alkylants	15	19	22	28	32	43
LD1B Antimétabolites	34	44	60	77	86	105
LD1C Alcaloïdes végétaux & autres médic. d'origine nat.	123	139	173	204	245	295
LD1D Antibiotiques cytostatiques & apparentés	42	43	56	60	66	72
LD1X Autres antinéoplasiques	104	118	162	260	292	390
TOTAL :	317	363	472	629	721	906

	2 005	2 006	2 007	2 008	2 009	TCMA 1999- 2009
LD1A Agents alkylants	51	52	54	60	64	15,9%
LD1B Antimétabolites	144	137	145	173	162	17,0%
LD1C Alcaloïdes végétaux & autres médic. d'origine nat.	267	253	236	230	214	5,6%
LD1D Antibiotiques cytostatiques & apparentés	62	67	65	54	49	1,6%
LD1X Autres antinéoplasiques	550	799	912	1 075	1 096	26,6%
TOTAL :	1 074	1 308	1 412	1 591	1 585	17,5%

### Chiffre d'affaires des ventes aux hôpitaux

unité : million d'euros

Année	1999	2000	2001	2002	2003	2004
N01 Anesthésiques	113	121	132	135	130	131
N02 Analgésiques	69	56	53	50	70	77
N03 Antiépileptiques	11	13	16	20	22	21
N04 Antiparkinsoniens	4	4	4	5	5	5
N05 Psycholeptiques	66	69	76	80	82	83
N06 Psychoanaleptiques	15	16	20	23	29	38
N07 Autres médicaments	5	6	8	8	9	11
TOTAL :	283	284	308	322	349	366
% du marché hospitalier :	11,2%	10,9%	10,0%	8,7%	8,6%	8,3%

Année	2005	2006	2007	2008	2009	TCMA 1999-2009
N01 Anesthésiques	132	133	126	130	139	2,1%
N02 Analgésiques	85	89	93	94	93	3,0%
N03 Antiépileptiques	23	23	27	27	29	10,2%
N04 Antiparkinsoniens	6	8	9	8	8	7,5%
N05 Psycholeptiques	87	91	92	87	91	3,2%
N06 Psychoanaleptiques	44	46	48	50	51	13,3%
N07 Autres médicaments	11	12	13	13	14	10,1%
TOTAL :	388	403	408	409	425	4,1%
% marché hospitalier :	8,8%	8,8%	8,3%	7,6%	7,2%	

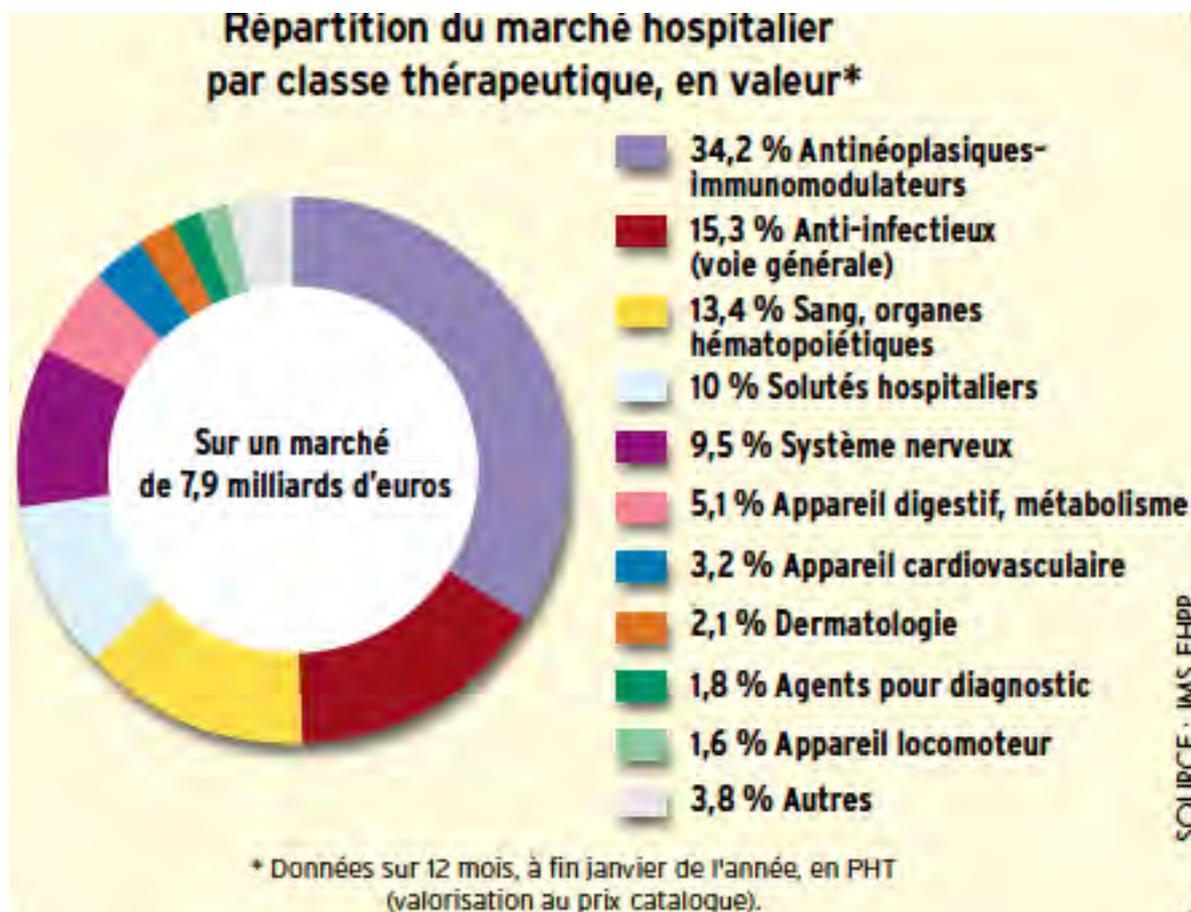
### Unités vendues aux hôpitaux

unité : million

Année	1999	2000	2001	2002	2003	2004
N01 Anesthésiques	6	6	8	10	8	8
N02 Analgésiques	11	11	12	9	12	14
N03 Antiépileptiques	2	2	2	2	2	2
N04 Antiparkinsoniens	1	2	1	1	1	1
N05 Psycholeptiques	10	9	10	10	9	9
N06 Psychoanaleptiques	2	2	2	2	2	2
N07 Autres médicaments	4	4	5	5	5	5
TOTAL :	35	35	39	39	40	43

Année	2005	2006	2007	2008	2009	TCMA 1999-2009
N01 Anesthésiques	9	10	13	14	15	9,5%
N02 Analgésiques	15	18	16	17	20	5,9%
N03 Antiépileptiques	2	2	2	2	2	3,3%
N04 Antiparkinsoniens	1	2	1	1	1	1,3%
N05 Psycholeptiques	9	10	10	10	11	1,3%
N06 Psychoanaleptiques	2	3	3	3	3	3,6%
N07 Autres médicaments	6	6	6	7	7	5,9%
TOTAL :	45	51	52	55	59	5,2%

**Annexe 9 :** Répartition générale des médicaments vendus à l'hôpital par classe thérapeutique en 2009



## Annexe 10 : Liste des médicaments commercialisés par le laboratoire Panpharma

<b>AMOXICILLINE</b>	■ 1 g IM	Clamoxyl	Poudre + solvant pour solution injectable	3400934228599	3400891920536		1	
	■ 1 g IV	Clamoxyl	Poudre pour solution injectable	3400956035885	3400891920475		10	
	■ 2 g IV	Clamoxyl	Poudre pour solution injectable	3400956035946	3400891920765		10	
<b>AMOXICILLINE ACIDE CLAVULANIQUE</b>	■ 500 mg / 50 mg	Augmentin	Poudre pour solution injectable	3400938221220	3400893056462		10	
	■ 1 g / 200 mg	Augmentin	Poudre pour solution injectable	3400938213416	3400893056004		10	
	■ 2 g / 200 mg	Augmentin	Poudre pour solution injectable	3400938220858	3400893056172		10	
<b>CEFAMANDOLE</b>	■ 750 mg	Kefandol	Poudre pour solution injectable	3400935571113	3400891921656		10	
<b>CEFAZOLINE</b>	■ 1 g IV	Cefacidal	Poudre pour solution injectable	3400955614012	3400891346473		25	
	■ 2 g IV	Cefacidal	Poudre pour solution injectable	3400955613930	3400891346534		25	
<b>CEFEPIME</b>	■ 1 g IM/IV	Axapim	Poudre pour solution injectable	3400949475643	3400893636619		10	
	■ 2 g IV	Axapim	Poudre pour solution injectable	3400949476183	3400893636787		10	
<b>CEFOTAXIME</b>	■ 0,5 g IM/IV	Claforan	Poudre pour solution injectable	3400956333714	3400892287041		25	Set de transfert sur demande
	■ 1 g IM/IV	Claforan	Poudre pour solution injectable	3400956333943	3400892287102		25	Set de transfert sur demande
<b>CEFOXITINE</b>	■ 1 g	Mefoxin	Poudre pour solution injectable	3400956128198	3400892124360		25	
	■ 2 g	Mefoxin	Poudre pour solution injectable	3400956128259	3400892124421		25	
<b>CEFTAZIDIME</b>	■ 250 mg	Fortum	Poudre pour solution injectable	3400957896424	3400893680902		10	Set de transfert sur demande
	■ 500 mg	Fortum	Poudre pour solution injectable	3400957908348	3400893681091		10	Set de transfert sur demande
	■ 1 g	Fortum	Poudre pour solution injectable	3400957909239	3400893681152		10	Set de transfert sur demande
	■ 2 g	Fortum	Poudre pour solution injectable	3400957909758	3400893681213		10	Set de transfert sur demande
<b>CEFTRIAXONE</b>	■ 1 g IM/IV	Rocephine	Poudre pour solution injectable	3400935818362	3400892397481		25	Set de transfert sur demande
	■ 1 g IM	Rocephine	Poudre + solvant pour solution injectable	3400936180192	3400892500751		1	
	■ 2 g IV	Rocephine	Poudre pour solution injectable	3400956513925	3400892571898		25	Set de transfert sur demande
<b>CEFUROXIME</b>	■ 250 mg	Zinnat	Poudre pour solution injectable	3400934604980	3400892020471		10	
	■ 750 mg	Zinnat	Poudre pour solution injectable	3400935748423	3400892020822		10	
	■ 1,5 g	Zinnat	Poudre pour solution injectable	3400956454051	3400892020303		10	
<b>CIPROFLOXACINE</b>	■ 200 mg/100 mL	Ciflox	Solution pour perfusion en poche	3400956962716	3400892917894		10	
	■ 400 mg/200 mL	Ciflox	Solution pour perfusion en poche	3400956962655	3400892917955		10	
<b>GENTAMICINE</b>	■ 10 mg	Gentalline	Solution injectable	3400935120250	3400891210309		10	
	■ 40 mg	Gentalline	Solution injectable	3400935120311	3400891210538		10	
	■ 80 mg	Gentalline	Solution injectable	3400935120489	3400891210767		10	
	■ 160 mg	Gentalline	Solution injectable	3400935120540	3400891210477		10	

<b>IMPENEM-CILASTATINE</b>	■ 500 mg / 500 mg	Tienam	Poudre pour solution injectable	3400957701512	3400893530887		10	
<b>MEROPENEM</b>	■ 1 g	Méronem	Poudre pour solution injectable	3400949125258	3400893538234		10	
<b>PENICILLINE G SODIQUE</b>	■ 1 M UI	Benzylpenicilline	Poudre pour solution injectable	3400936582088	3400891822151		25	
	■ 5 M UI	Benzylpenicilline	Poudre pour solution injectable	3400955976752	3400891822212		25	
<b>PIPERACILLINE</b>	■ 1 g	Piperilline	Poudre pour solution injectable	3400956083001	3400891983889		1	
	■ 4 g	Piperilline	Poudre pour solution injectable	3400956453979	3400891984002		10	
<b>PIPERACILLINE TAZOBACTAM</b>	■ 2 g / 250 mg	Tazocilline	Poudre pour solution injectable	3400939365879	3400893333068		10	
	■ 4 g / 500 mg	Tazocilline	Poudre pour solution injectable	3400939366470	3400893333129		10	
<b>STREPTOMYCINE</b>	■ 1 g	Streptomycine	Poudre pour solution injectable	3400931003342	3400890882842		1	

## AUTRES DOMAINES THÉRAPEUTIQUES

SPECIALITE	DOSSAGE	NOM DE MARQUE GALENIQUE		Code CIP	Code UCD	Prés.	Compl.	«Plus précieuses»
<b>ALPROSTADIL</b>	■ 0,5 mg / mL	Prostine VR	Solution injectable	3400957390525	3400893269671		1	Boîte unitaire
<b>CLOZAPINE</b>	■ 25 mg	Léponex	Comprimé sécable	3400956100743	3400892021133		30	Blisters unitaires
	■ 100 mg	Léponex	Comprimé sécable	3400956100804	3400892021072		30	Blisters unitaires
<b>DOBUTAMINE</b>	■ 250 mg / 20 mL	Dobutrax	Solution à diluer pour perfusion	3400956334773	3400892336398		10	Flp. OR
<b>EPOPROSTENOL</b>	■ 0,5 mg / 50 mL	Folan	Poudre Solvant et filtre pour solution injectable	3400957767747	3400893542255		1	
	■ 1,5 mg / 50 mL	Folan	Poudre Solvant et filtre pour solution injectable	3400957767976	3400893542316		1	
<b>HEPARINE SODIQUE</b>	■ 25000 ui / 5 mL	Héparine sodique	Solution injectable en flacon	3400955205081	3400891287301		10	
<b>KETAMINE</b>	■ 50 mg / 5 mL	Ketalar	Solution injectable	3400955626947	3400891269260		25	
	■ 250 mg / 5 mL	Ketalar	Solution injectable	3400955626886	3400891269031		25	
<b>MIDAZOLAM</b>	■ 5 mg / 1 mL	Hypnovel	Solution injectable	3400956521968	3400892564227		10	
	■ 5 mg / 5 mL	Hypnovel	Solution injectable	3400956521678	3400892564166		10	
	■ 50 mg / 10 mL	Hypnovel	Solution injectable	3400956521449	3400892564395		10	Flp. OR
<b>PARACETAMOL</b>	■ 500 mg / 50 mL	Paracétamol	Solution prête à l'emploi en poche	3400957186012	3400893086919		10	
	■ 1 g / 100 mL	Paracétamol	Solution prête à l'emploi en poche	3400957186241	3400893086858		10	
<b>THIOPENTAL</b>	■ 0,5 g	Panthotal	Poudre pour solution injectable				10	
	■ 1 g	Panthotal	Poudre pour solution injectable				10	

**Annexe 11 :** Lettre de l'Afssaps mettant en garde les médecins quant à la substitution des dispositifs transdermiques à base de Fentanyl



REPUBLIQUE FRANÇAISE

Le Directeur Général

décembre 2008

## **Lettres aux professionnels de santé**

### **Substitution des dispositifs transdermiques à base de fentanyl**

*Information destinée aux médecins généralistes, rhumatologues, oncologues, pédiatres*

Madame, Monsieur,

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) souhaite porter à votre connaissance des informations sur la substitution des dispositifs transdermiques de fentanyl (dont le médicament princeps est le Durogésic®) récemment inscrits au répertoire des médicaments génériques.

Comme vous le savez, les dispositifs transdermiques de fentanyl sont des dispositifs cutanés, délivrant du fentanyl sur une période de 72 heures. Ils sont indiqués dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes.

A l'issue du processus d'évaluation, l'Afssaps a reconnu le statut de générique pour les dispositifs transdermiques de fentanyl<sup>1</sup> et la possibilité de substitution.

Cependant, s'agissant d'un antalgique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite et compte-tenu des variations inter-individuelles possibles, chez certains patients (patients âgés ou enfants) en cours de traitement ou dans certaines situations (patients fébriles), l'Afssaps souhaite rappeler aux prescripteurs en cas de substitution de dispositifs transdermiques à base de fentanyl (spécialité de référence par spécialité générique, spécialité générique par spécialité de référence ou spécialité générique par spécialité générique), il est particulièrement nécessaire (comme indiqué dans les résumés des caractéristiques de ces produits dans la rubrique mises en garde et précautions d'emploi) :

- de surveiller les patients fébriles à la recherche d'éventuels effets indésirables des opioïdes. En effet, des augmentations importantes de la température corporelle sont susceptibles d'accélérer l'absorption du fentanyl.
- de surveiller attentivement les patients âgés de plus de 65 ans et les enfants âgés de 2 à 16 ans qui peuvent être plus sensibles à la substance active.

Ces mises en garde apparaissent sur le répertoire des médicaments génériques.

**Annexe 12 :** Lettre de l’Afssaps mettant en garde les pharmaciens quant à la substitution des dispositifs transdermiques à base de Fentanyl



REPUBLIQUE FRANÇAISE

Le Directeur Général

10 décembre 2008

**Lettres aux professionnels de santé**

**Substitution des dispositifs transdermiques à base de fentanyl**

*Information destinée aux pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers*

Madame, Monsieur,

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) souhaite porter à votre connaissance des informations sur la substitution des dispositifs transdermiques de fentanyl (dont le médicament princeps est le Durogésic®) récemment inscrits au répertoire des médicaments génériques.

Les dispositifs transdermiques de fentanyl sont des dispositifs cutanés, délivrant du fentanyl (antalgique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite) sur une période de 72 heures. Ils sont indiqués dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes.

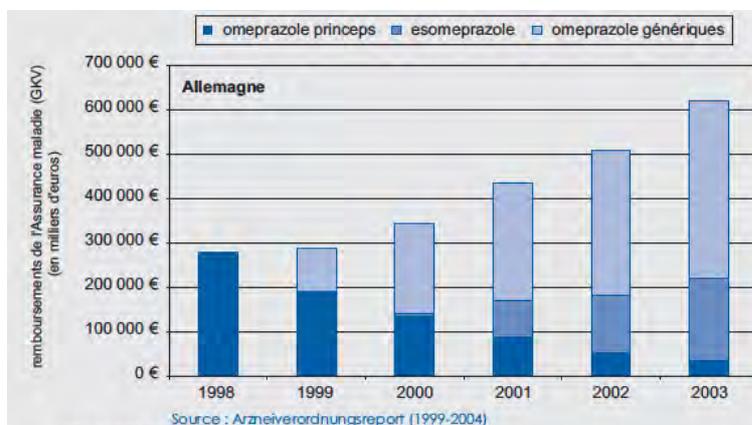
A l'issue du processus d'évaluation, l'Afssaps a reconnu le statut de générique pour les dispositifs transdermiques de fentanyl<sup>1</sup> et la possibilité de substitution.

Cependant, compte-tenu des variations inter-individuelles possibles, chez certains patients (patients âgés ou enfants) en cours de traitement ou dans certaines situations (patients fébriles), l'Afssaps a souhaité rappeler aux prescripteurs que pour cet antalgique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite, en cas de substitution de dispositifs transdermiques à base de fentanyl (spécialité de référence par spécialité générique, spécialité générique par spécialité de référence ou spécialité générique par spécialité générique), il est particulièrement nécessaire (comme indiqué dans les résumés des caractéristiques de ces produits dans la rubrique mises en garde et précautions d'emploi) :

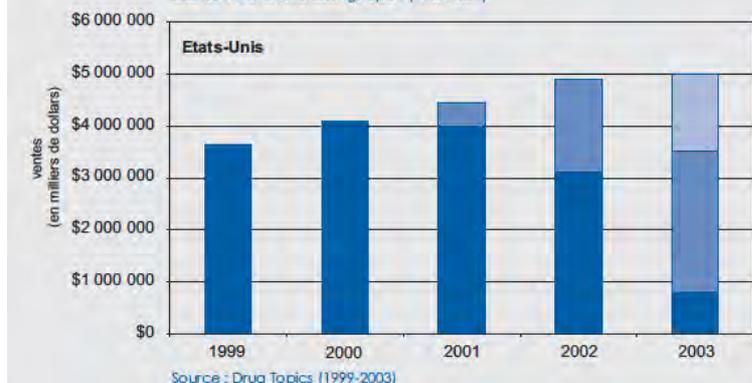
- de surveiller les patients fébriles à la recherche d'éventuels effets indésirables des opioïdes. En effet, des augmentations importantes de la température corporelle sont susceptibles d'accélérer l'absorption du fentanyl.
- de surveiller attentivement les patients âgés de plus de 65 ans et les enfants âgés de 2 à 16 ans qui peuvent être plus sensibles à la substance active.

Ces mises en garde apparaissent sur le répertoire des médicaments génériques.

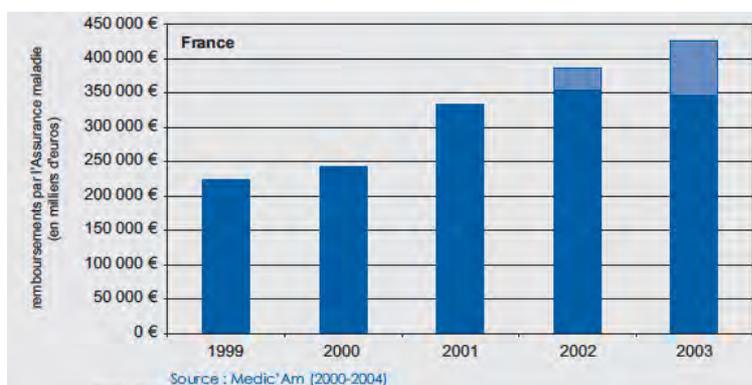
**Annexe 13 :** Evolution des ventes d'oméprazole et de son isomère l'ésoméprazole lors de l'arrivée des génériques d'oméprazole en France, en Allemagne, en Angleterre et aux Etats-Unis entre 1998 et 2003



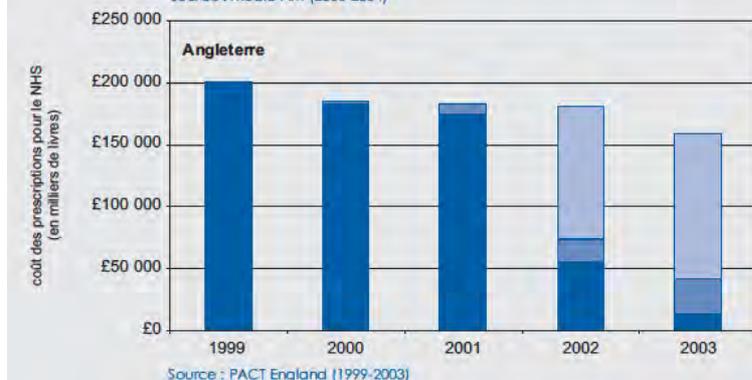
En Allemagne, les génériques ont précédé la mise sur le marché de l'esomeprazole (isomère de l'oméprazole). Depuis leur introduction sur le marché, les génériques comme l'esomeprazole gagnent chaque année des parts du marché du princeps mais ce sont les génériques qui arrivent en tête avec une part de marché de 65 % en 2003 (30 % pour l'esomeprazole cette même année).



Aux Etats-Unis, l'esomeprazole est arrivé sur le marché deux années avant les génériques ; les parts de marché de l'esomeprazole n'ont cessé de croître, passant de 10 % en 2001 à 54 % en 2003. A cette date, les génériques ne représentent que 30 % du marché total omeprazole/esomeprazole.



En France, l'esomeprazole a été commercialisé en 2002, soit deux ans avant l'arrivée des génériques. En 2003, Inexium® était le 14<sup>e</sup> produit remboursé par le Régime général de l'assurance maladie tandis que Mopral® avait gardé sa première place. Les premiers génériques sont arrivés sur le marché en mars 2004. Le taux de substitution de Mopral® par un générique aurait atteint 60 % dès le mois de juin (cf. Le quotidien du médecin du 6 juillet 2004).

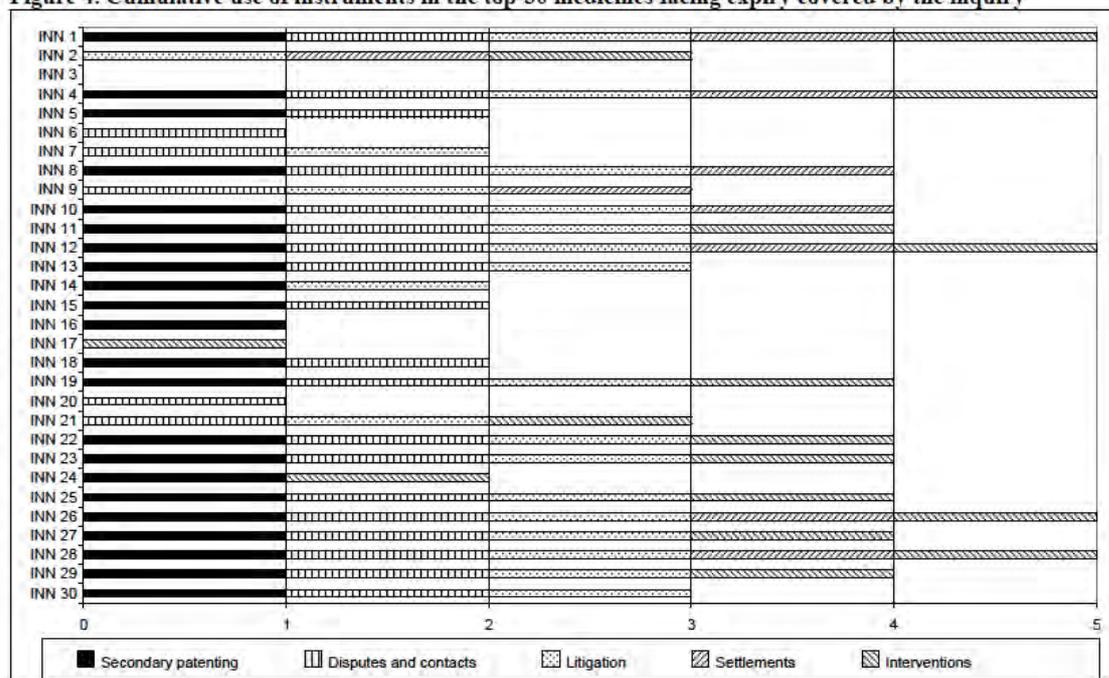


En Angleterre, l'esomeprazole, commercialisé un an avant l'arrivée des génériques, gagne chaque année quelques parts de marché mais n'a pas empêché les génériques d'envahir le marché. En 2003, 74 % du coût et du nombre de lignes de prescriptions sont relatifs aux génériques. Contrairement aux autres pays, le coût global des prescriptions d'oméprazole/esomeprazole diminue en 2003 du fait d'une baisse massive des prix des génériques ; le nombre de lignes de prescription est quant à lui en augmentation en 2003.

**Annexe 14 :** Stratégies des laboratoires pharmaceutiques sur 10 molécules afin de limiter la pénétration des médicaments génériques

Stratégies des laboratoires pour freiner le développement des génériques pour les dix molécules étudiées									
DCI	Nom de la spécialité en France	Nom de la spécialité à l'étranger	Classe thérapeutique	Nom du laboratoire	Stratégies observées				
					Dépôt incrémental de brevets	Recours en justice contre génériques	Nouvelles formulations, extensions d'indications	Molécule dérivée	Passage en automédication
Amoxicilline-acide clavulanique	Augmentin®	Augmentin® (RU, USA) Augmentan (A)	Antibiotique	Glaxo Smith-Kline	x	x	x		
Buspirone	Buspar®	Bespar® (A) Buspar® (RU, USA)	Anxiolytique	Bristol Myers Squibb	x	x			
Cétirizine	Zyrtec® Virlix®	Zyrtec® (A, USA) Reactine® (A) Zirtec® (RU)	Anti-histaminique	UCB Pharma Sanofi Synthelabo			x	x	
Citalopram	Seropram®	Cipramil® (A, RU) Celexa® (USA)	Antidépresseur serotoninergique	Lundbeck			x	x	
Fluoxétine	Prozac®	Prozac®	Antidépresseur serotoninergique	Eli Lilly		x	x		
Gabapentine	Neurontin®	Neurotin® (A, RU)	Anticonvulsivant	Pfizer	x	x	x	x	
Loratadine	Clarityne®	Claritin® (US) Clarityn® (RU) Lisino® (A)	Anti-histaminique	Schering-Plough		x	x	x	x
Omeprazole	Mopral® Zoltum®	Antra® (A) Losec® (RU) Prilosec® (USA)	Inhibiteur pompe à protons	Astra Zeneca Aventis		x	x	x	x
Paroxétine	Deropax®	Paxil® (USA) Seroxat® (A, RU)	Antidépresseur serotoninergique	Glaxo Smith-Kline		x	x		
Zolpidem	Stilnox®	Stilnoc® (RU) Ambien® (USA)	Hypnotique	Sanofi-Synthelabo			x		

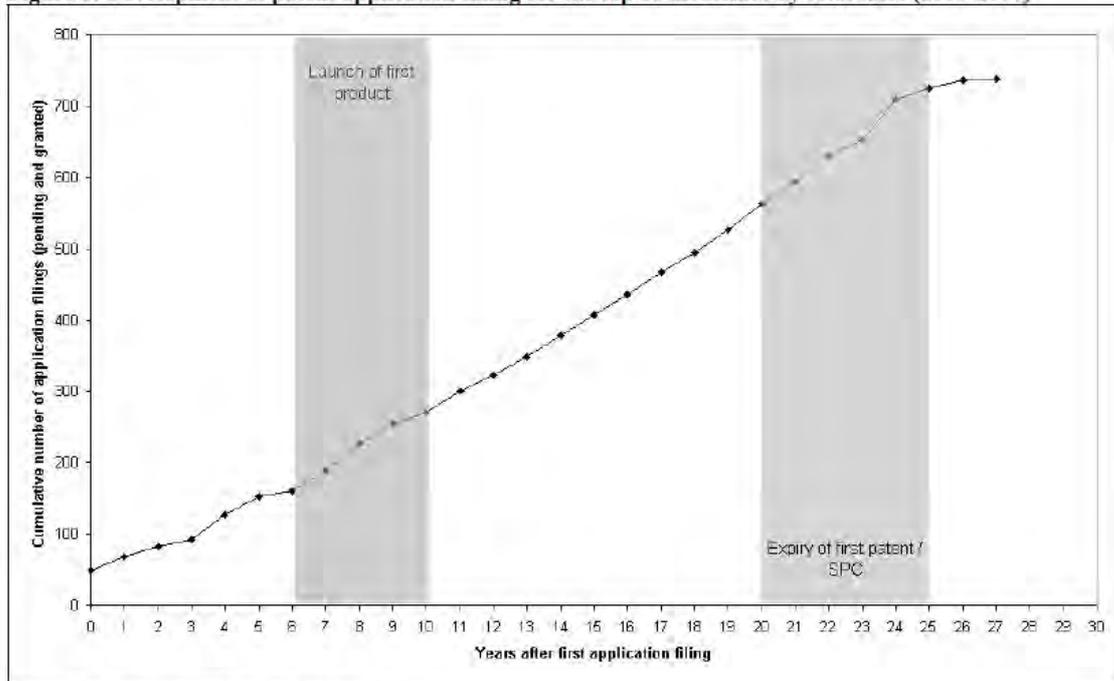
Figure 4. Cumulative use of instruments in the top-30 medicines facing expiry covered by the inquiry



Source: Pharmaceutical Sector Inquiry

**Annexe 15 :** Evolution du nombre de brevets déposés sur les 20 médicaments les plus vendus au sein de l'Union Européenne entre 2000 et 2007

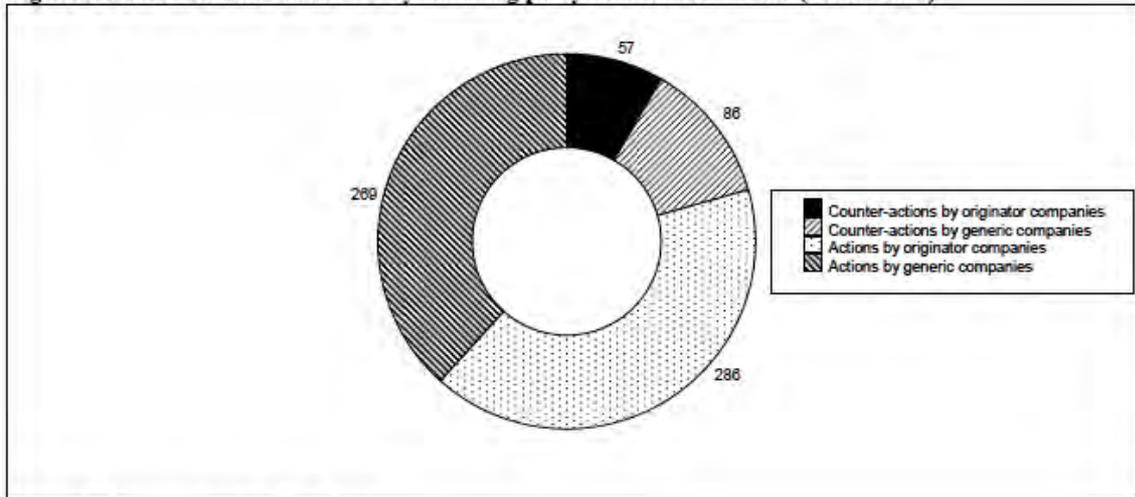
**Figure 1: Development of patent application filling for the top 20 medicines by total sales (2000-2007)**



Source: Pharmaceutical Sector Inquiry

**Annexe 16:** Proportion des médicaments génériques et princeps dans les actions en justice intentées entre 2000 et 2007 au sein de Union Européenne

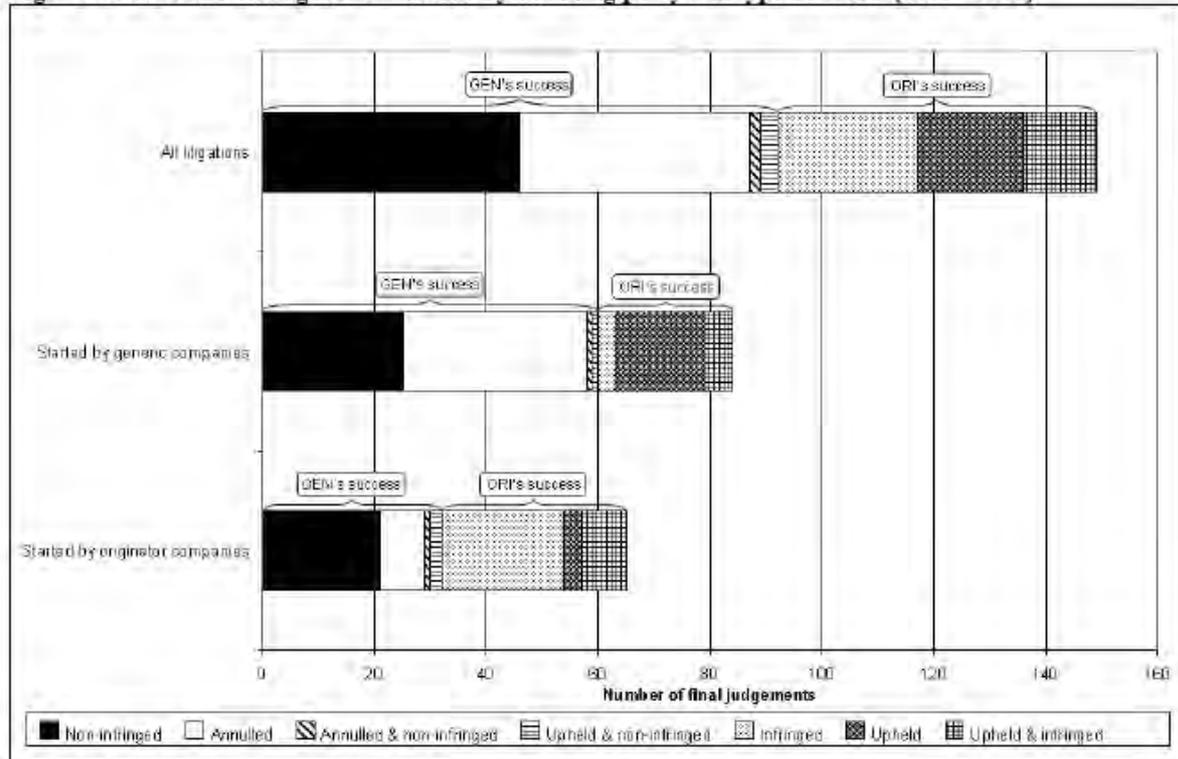
**Figure 73: Patent actions in the EU by initiating party and counter-action (2000 - 2007)**



Source: Pharmaceutical Sector Inquiry

**Annexe 17:** Résultats des 149 actions en justice menées par des laboratoires princeps contre des laboratoires génériques entre 2000 et 2007 au sein de l'Union Européenne

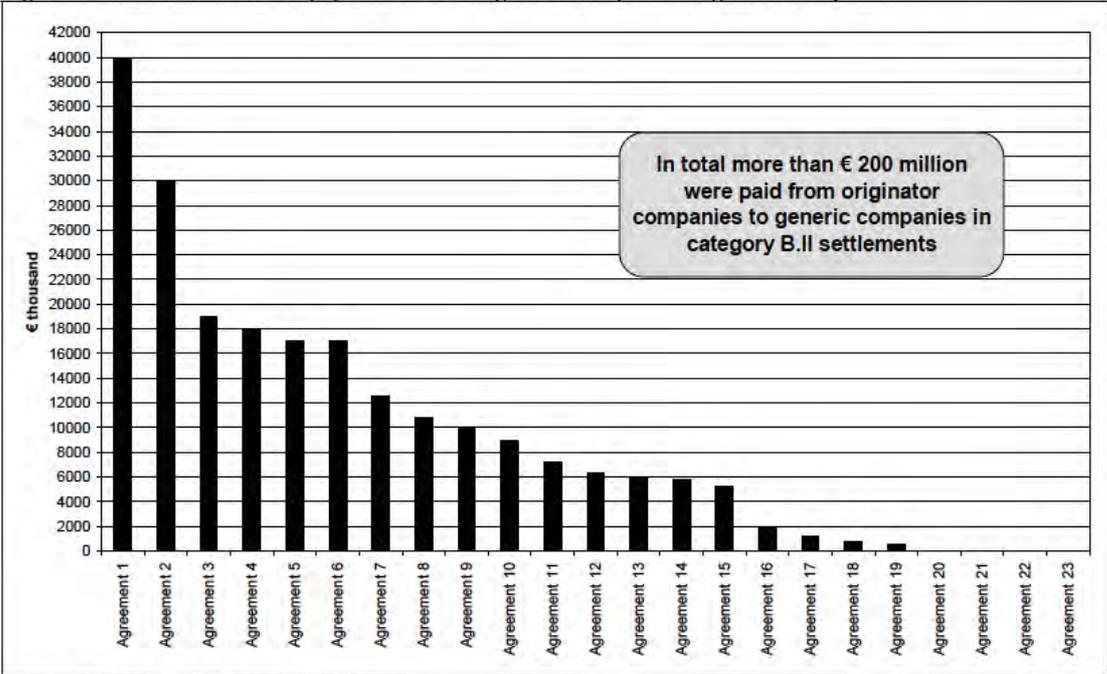
**Figure 79: Outcome of litigation in the EU by initiating party and type of action (2000 - 2007)**



Source: Pharmaceutical Sector Inquiry

**Annexe 18:** Sommes engagés par les laboratoires de molécules princeps afin de régler des litiges avec les laboratoires génériques entre 2000 et 2007 au sein de l'Union Européenne

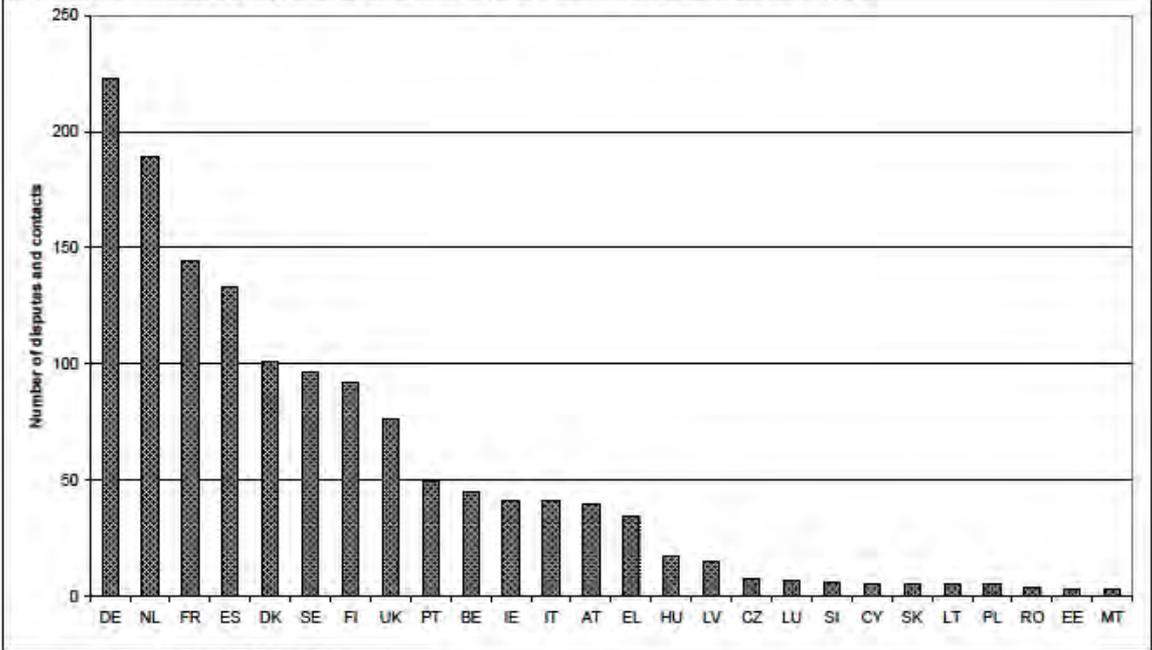
**Figure 3: Total value of direct payments from originator companies to generic companies**



Source: Pharmaceutical Sector Inquiry

**Annexe 19:** Répartition par pays, au sein de l'Union Européenne entre 2000 et 2007, des litiges entre laboratoires princeps et génériques restés hors des tribunaux

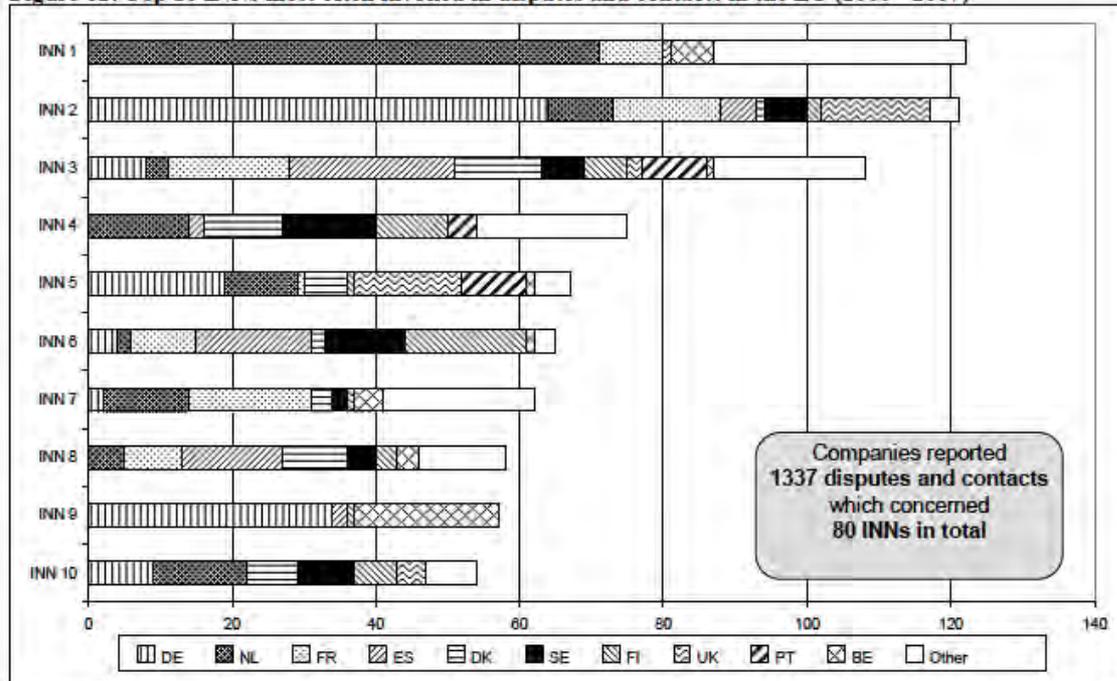
**Figure 61: Number of disputes and contacts per EU Member State (2000 - 2007)**



Source: Pharmaceutical Sector Inquiry

**Annexe 20 :** Les 10 médicaments ayant donné le plus lieu à des litiges entre laboratoires princeps et génériques restés hors des tribunaux, au sein de l'union Européenne entre 2000 et 2007,

**Figure 62: Top 10 INNs most often invoked in disputes and contacts in the EU (2000 - 2007)**



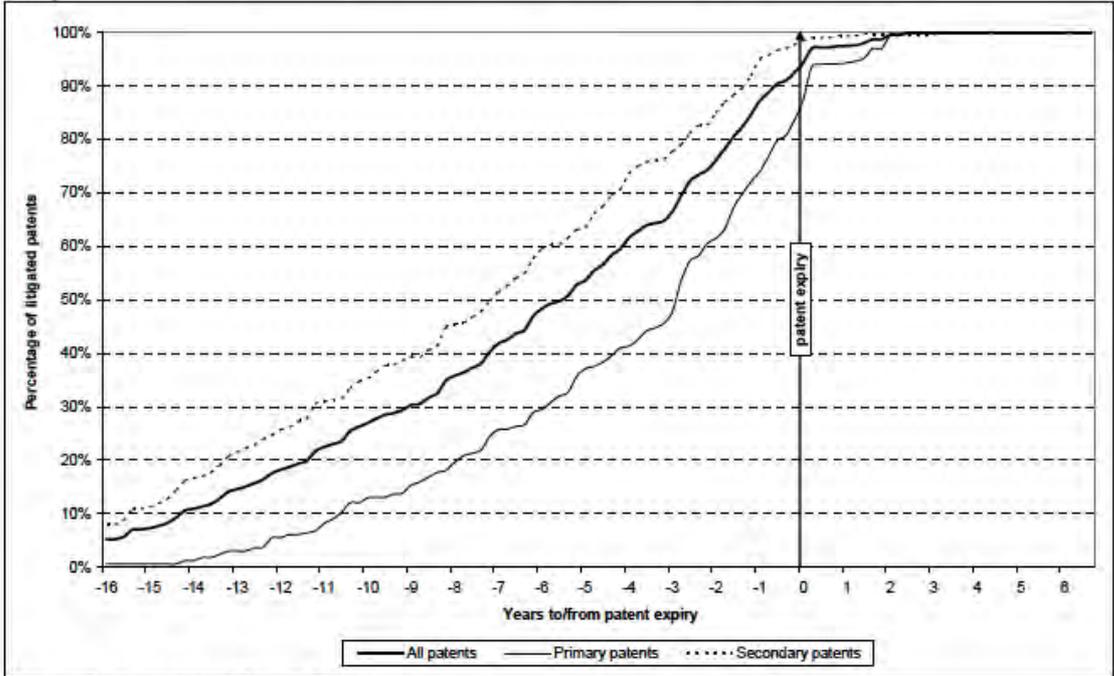
Source: Pharmaceutical Sector Inquiry

**Annexe 21 :** Courrier type d'un laboratoire princeps contactant un laboratoire générique pour un cas de litige (violation de brevet)

*"It has come to the attention of our client that you [generic company] have received a marketing authorisation for [originator's product] and [originator's product]. [...] At the request and on behalf of our client [originator company], we seek your confirmation in writing that you [generic company] will refrain, for the duration of [the originator company's] industrial property rights from producing, offering and placing on the market or using [originator's product] and [originator's product]. We should receive your written confirmation by [date]. Our client explicitly reserves the right to initiate patent litigation in the future in relation to unlawful patent use."*

**Annexe 22 :** Relation entre le pourcentage des actions menées sur un médicament et sa date de commercialisation au sein de l'Union Européenne entre 2000 et 2007

**Figure 78: Relationship between patent expiry dates and the start of patent litigation in the EU (2000 – 2007)**



Source: Pharmaceutical Sector Inquiry

**Annexe 23 :** Les cinq raisons les plus importantes évoquées par les laboratoires princeps et génériques pour trouver un arrangement, au sein de l'Union Européenne

**Table 21: Originator companies' five most important considerations for entering into patent settlement agreements**

	Consideration	Mentioned by % of originator companies who responded
1	Strength of own company's position in the case (probability of winning or losing)	95%
2	Market size and revenue of the originator product to be protected	82%
3	Expected costs/avoided costs of litigation and impact on personnel cost	68%
4	Inherent uncertainty involved in patent litigation	68%
5	The expected duration of litigation	55%

Source: Pharmaceutical Sector Inquiry

**Table 22: Generic companies' five most important considerations for entering into patent settlement agreements**

	Consideration	Mentioned by % of generic companies who responded
1	Expected costs/avoided costs of litigation and impact on personnel cost	75%
2	Inherent uncertainty involved in patent litigation	67%
3	Strength of the company's position in the case (probability of winning or losing)	67%
4	The country where litigation takes place	42%
5	The expected duration of litigation	42%

Source: Pharmaceutical Sector Inquiry

**Annexe 24 :** Arguments utilisés par les laboratoires princeps auprès des Autorités de santé nationale pour ne pas commercialiser les médicaments génériques, au sein de l'Union Européenne

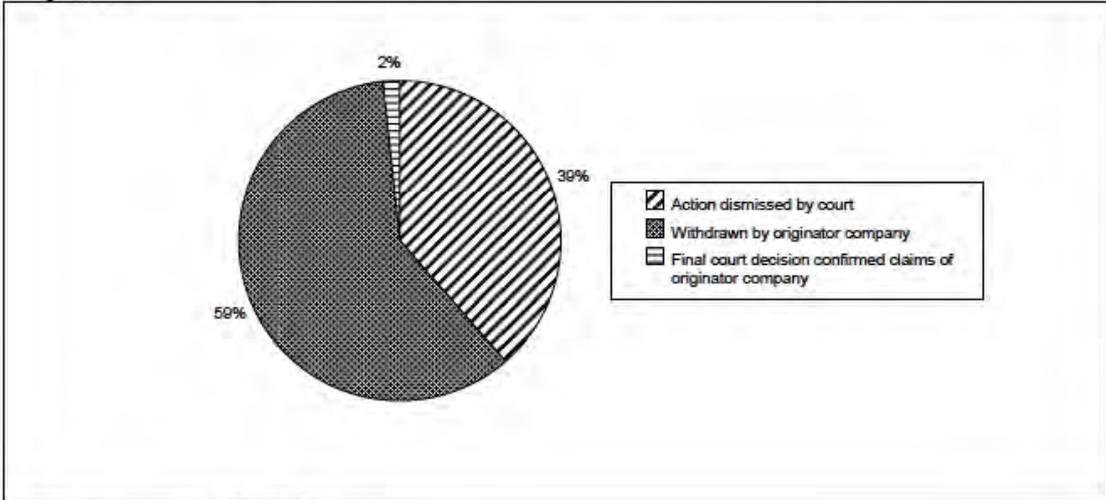
**Table 25: Arguments used by originator companies when expressing concern about a generic product**

<b>Less safe</b>	<b>Less effective</b>	<b>Inferior</b>	<b>Subject to counterfeit</b>
75%	30%	39%	1.4%

Source: Pharmaceutical Sector Inquiry

**Annexe 25 :** Résultats des actions en justice intentées par les laboratoires princeps auprès des Autorités nationales de commercialisation des médicaments en Europe concernant l'efficacité des génériques ou des violations de brevets

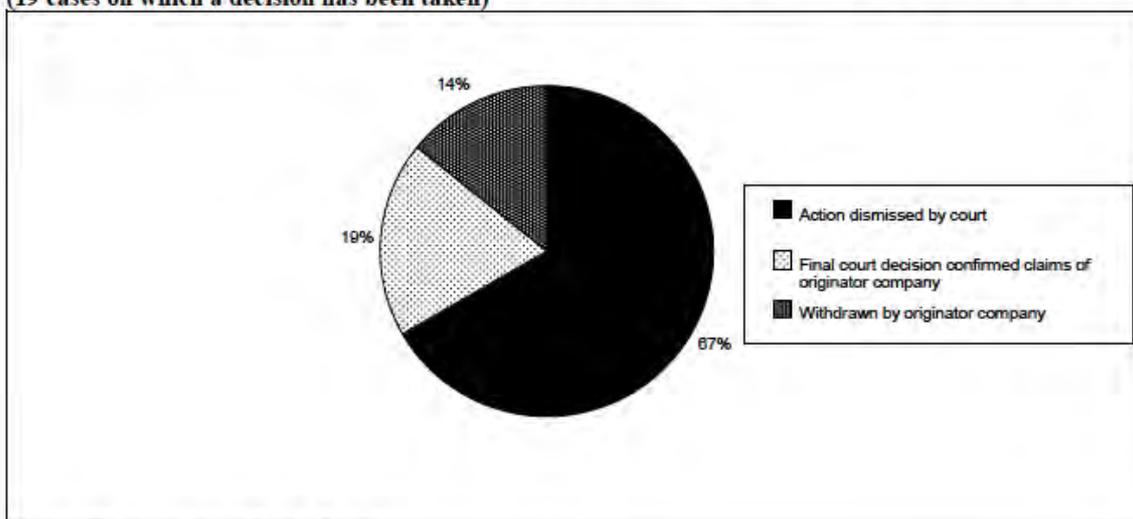
**Figure 128: Outcome of litigation initiated by originator companies against marketing authorisation bodies regarding patent infringement and safety issues concerning marketing authorisations of generic companies** <sup>520</sup>



Source: Pharmaceutical Sector Inquiry

**Annexe 26 :** Résultats des actions en justice intentées par les laboratoires princeps auprès des Autorités nationales de commercialisation des médicaments en Europe concernant l'exclusivité des données

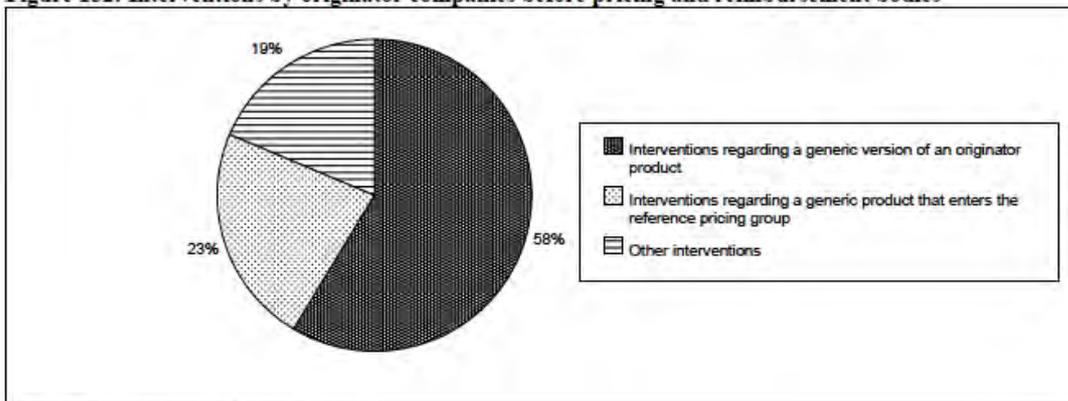
**Figure 129: Overview of outcome of litigation on data exclusivity against a marketing authorisation body (19 cases on which a decision has been taken)**



Source: Pharmaceutical Sector Inquiry

**Annexe 27:** Types d'actions menées par les laboratoires princeps auprès des Autorités nationales de fixation des prix et de remboursement des médicaments, au sein de l'Union Européenne

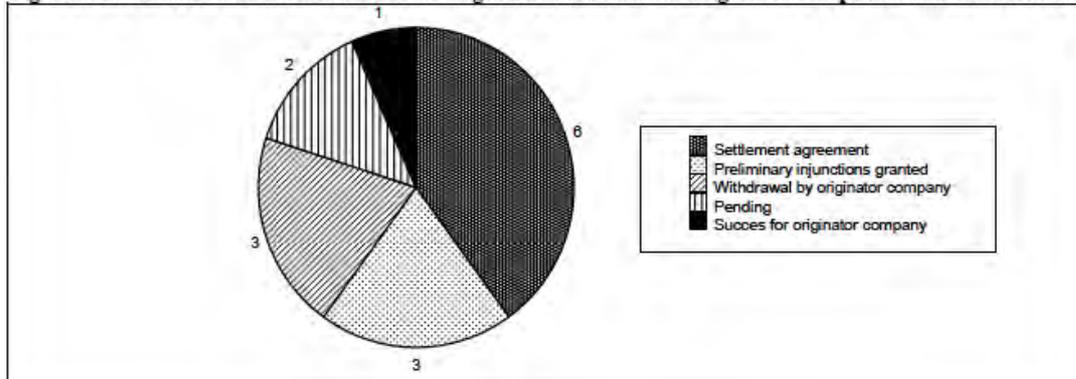
**Figure 132: Interventions by originator companies before pricing and reimbursement bodies**



Source: Pharmaceutical Sector Inquiry

**Annexe 28:** Résultats des actions en justice menées par les laboratoires princeps auprès des grossistes et répartiteurs en Europe entre 2000 et 2007

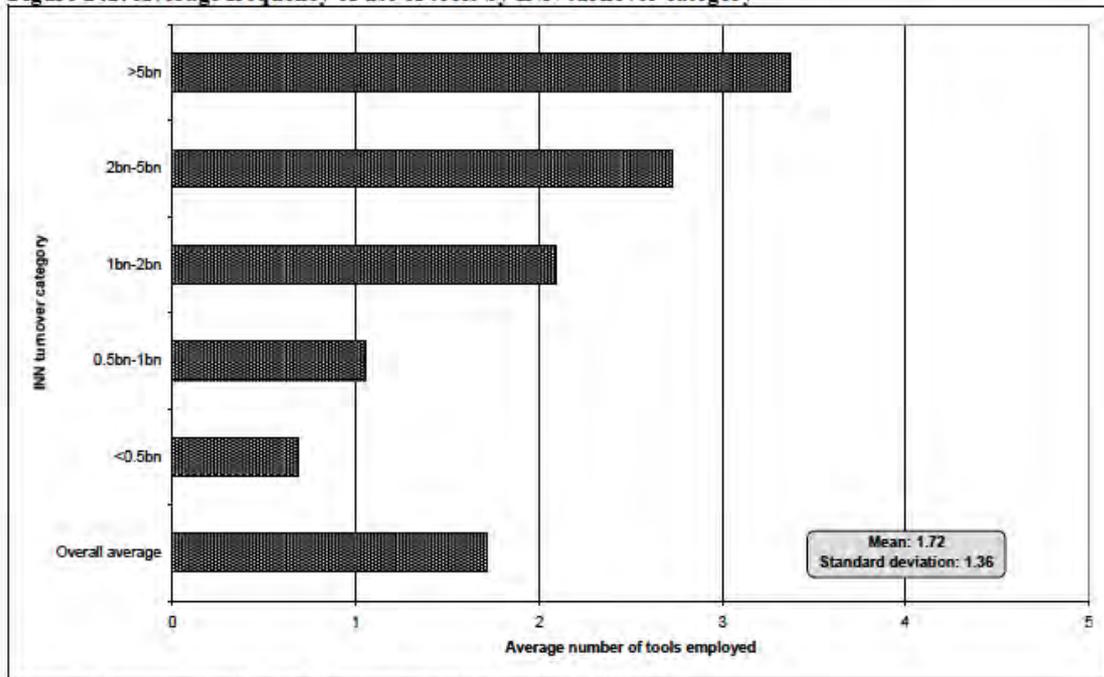
**Figure 135: Overview of the outcome of 15 litigation cases between originator companies and wholesalers**



Source: Pharmaceutical Sector Inquiry

**Annexe 29 :** Relation entre le chiffre d'affaire engendré par un médicament (sur 2000-2007 dans l'Union Européenne) et le nombre de méthodes employées pour retarder la commercialisation d'un médicament générique

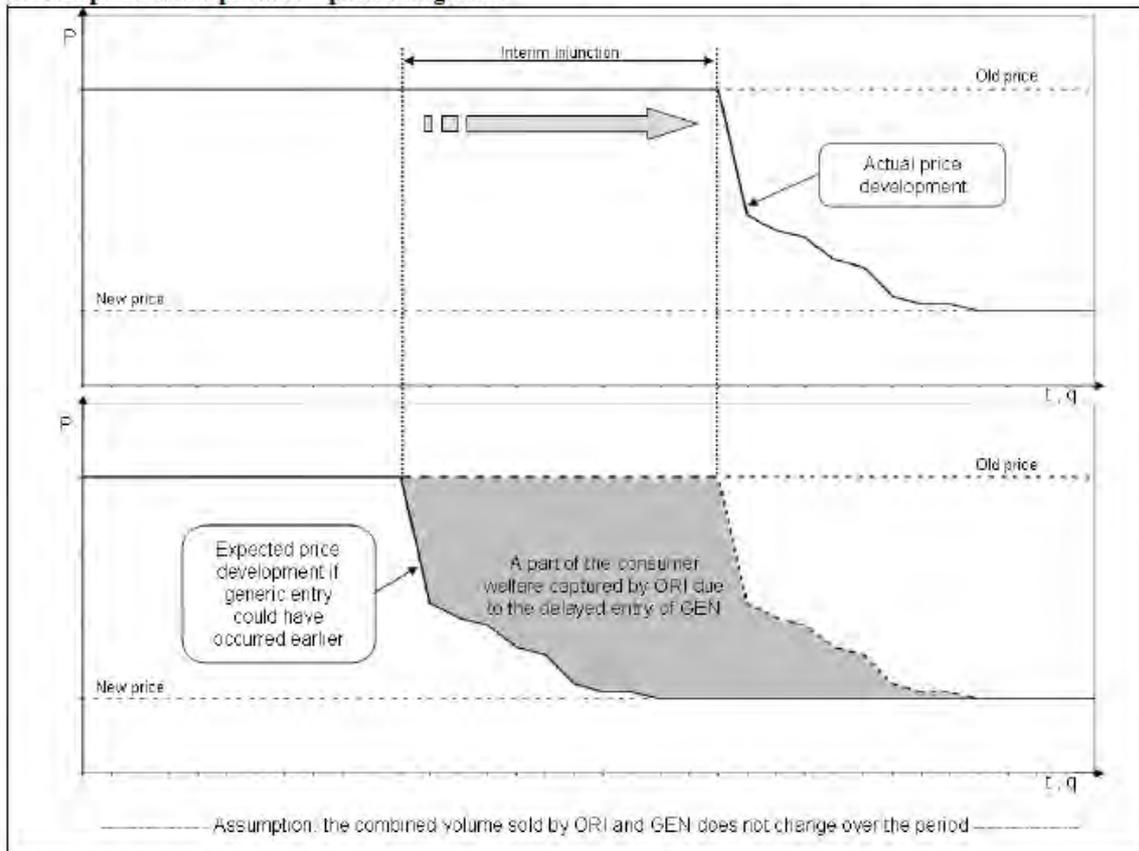
**Figure 142: Average frequency of use of tools by INN turnover category**



Source: Pharmaceutical Sector Inquiry (partially based on IMS data)

**Annexe 30:** Impact économique du retardement de la commercialisation d'un générique

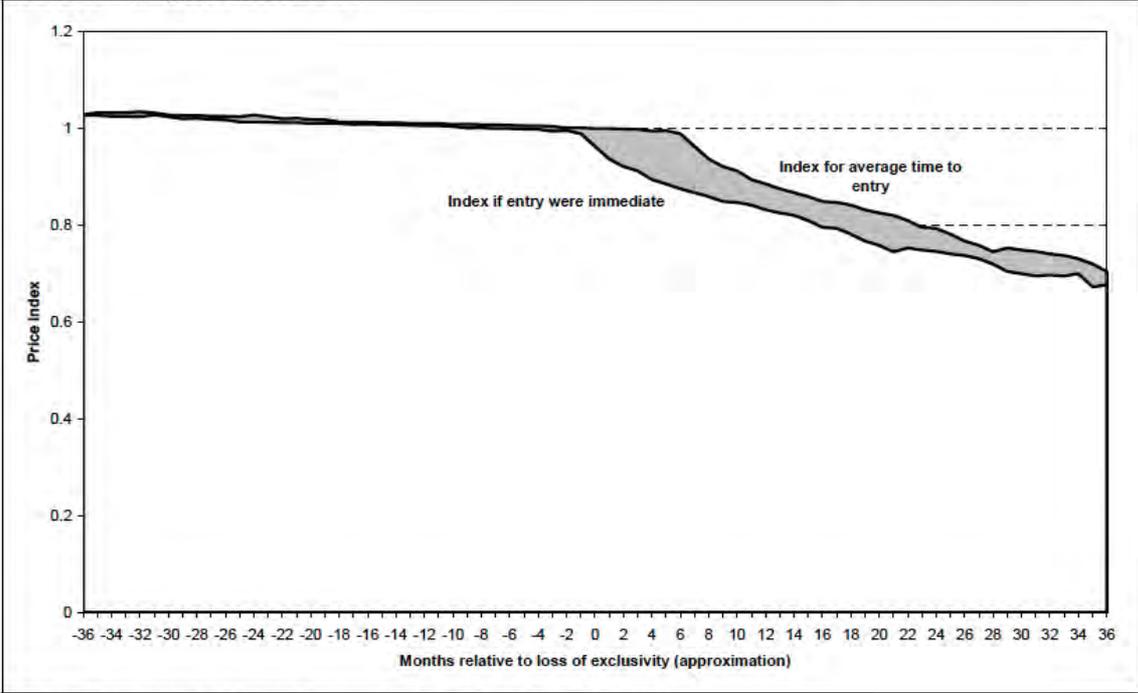
**Figure 143: Possible effects of delayed generic entry in terms of welfare distribution, for given levels of consumption of the product – patent litigation**



Source: Pharmaceutical Sector Inquiry

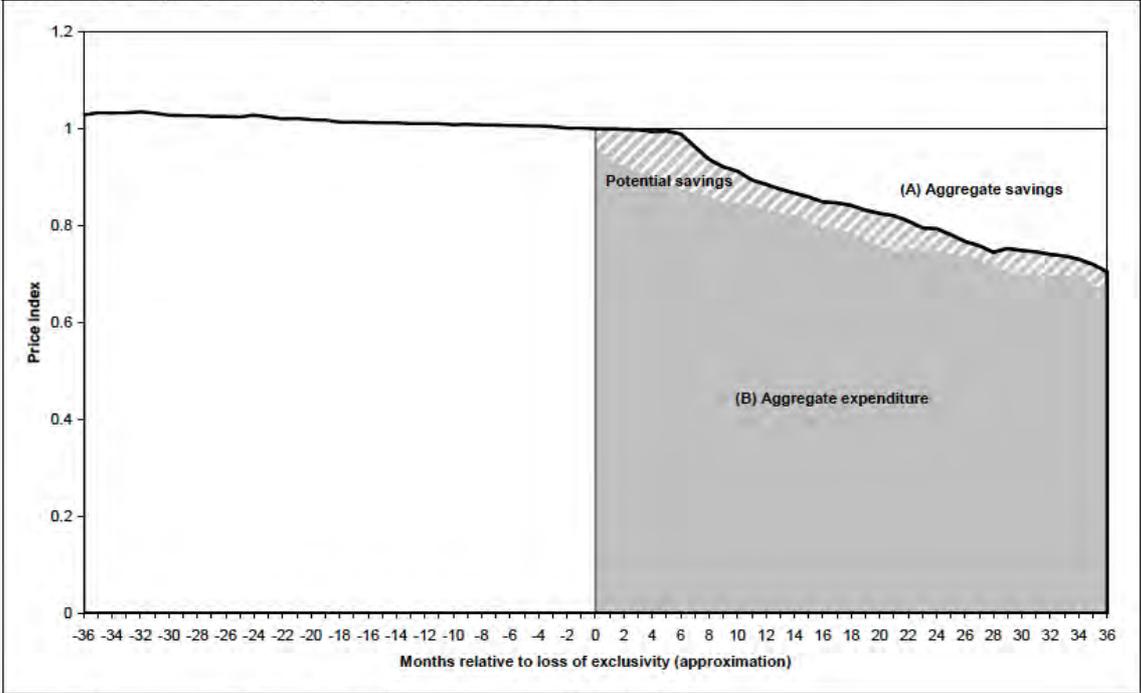
**Annexe 31 :** Economies réalisables au sein de l'Union Européenne si les médicaments génériques étaient commercialisés « normalement »

**Figure 2:** Development of average price indices if entry were immediate and for generic entry after seven months following loss of exclusivity



Source: Pharmaceutical Sector Inquiry (partially based on IMS data)

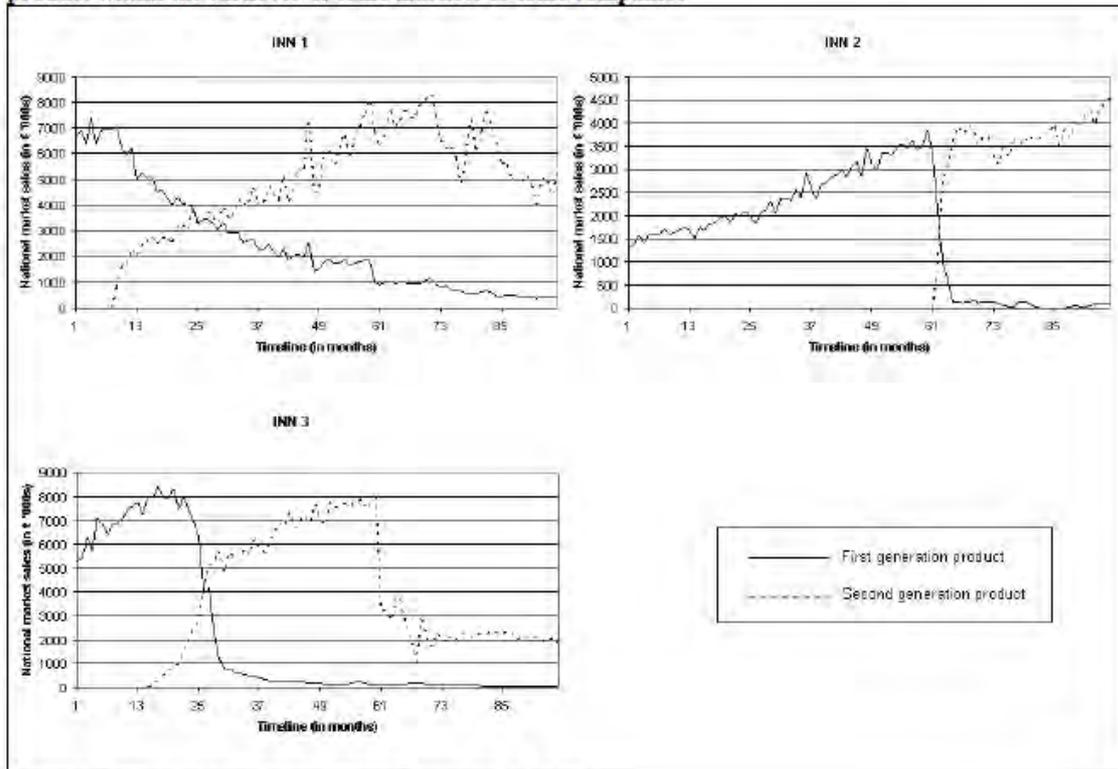
**Figure 3:** Aggregate expenditure, savings in case of generic entry after seven months following loss of exclusivity and potential savings if entry were immediate



Source: Pharmaceutical Sector Inquiry (partially based on IMS data)

**Annexe 32 :** Effets de la diversification de gammes sur la vente de trois médicaments et de leurs « secondes générations »

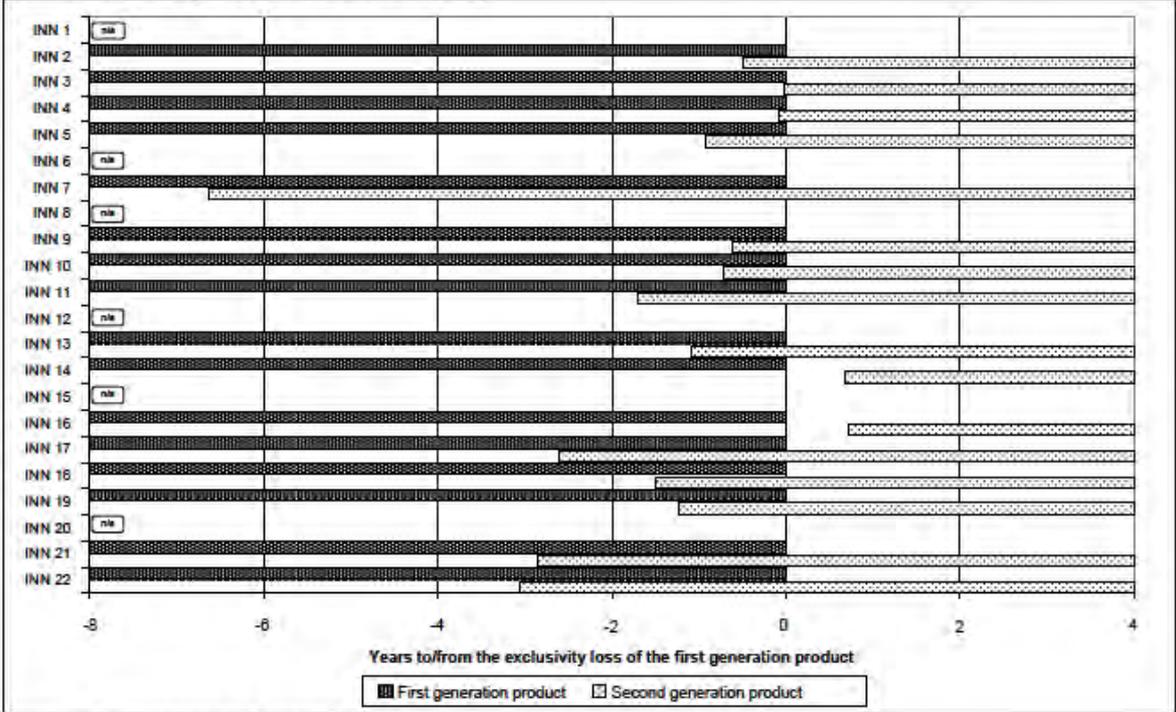
**Figure 137: Examples of how the sales of a second generation product take over the part of the first product within the turnover of some markets of some companies<sup>557</sup>**



Source: Pharmaceutical Sector Inquiry (based on IMS data)

**Annexe 33:** Moment du lancement des médicaments de deuxième génération pour 22 molécules, comparé avec la date d'expiration du brevet de la molécule initiale

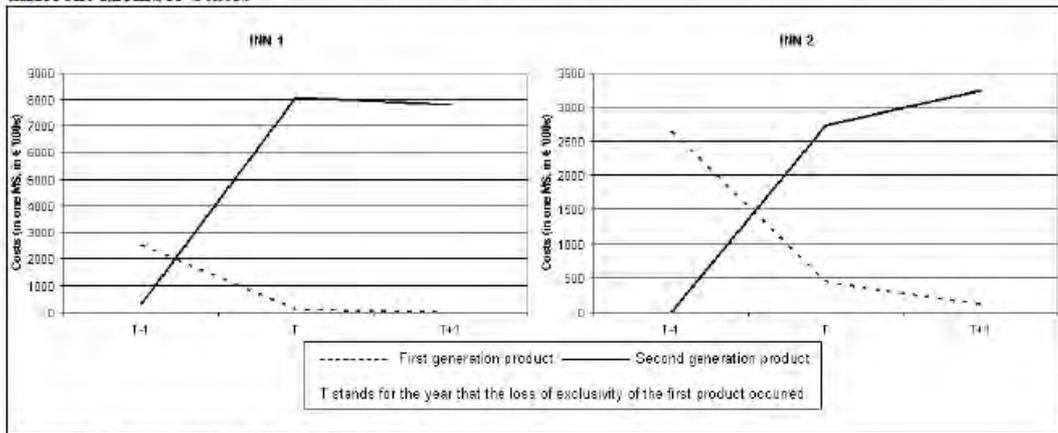
**Figure 138:** Comparison for the FP22 universe of the launch date of the second generation product with the date the first product loses its exclusivity<sup>564</sup>



Source: Pharmaceutical Sector Inquiry

**Annexe 34 :** Evolution des budgets de communication au cours du temps pour des molécules de première et deuxième génération

**Figure 139: Marketing and promotion costs for first and second generation products for two INNs in different Member States**



Source: Pharmaceutical Sector Inquiry

**Title in English:**

Generic drugs at the hospital in France: legal framework, market and strategies of the different actors

**Summary in English:**

The legal framework around generic drugs in France is really strict regarding both the intrinsic characteristics of the drug and the potential launch date. In the hospital market, the penetration of generic drug is still limited, this very phenomenon caused in part by the strategies legal and illegal of the originator pharmaceutical labs.

In this particularly competitive environment, the generic manufacturers have tried to adapt to the hospital market specificities and the hospitals are encouraged to widespread the use of generic drugs with national plans or the PHARE program. Thus, even if the potential savings of an increase use of generic could be important, it seems that it would not be enough to tackle the increasing expenses generated by the new expensive biotechnology drugs.

---

## **RESUME en français**

Les médicaments génériques sont encadrés par un cadre légal très strict concernant à la fois leurs propriétés intrinsèques et leur date de mise sur le marché. La pénétration des génériques au sein du marché hospitalier reste limitée, ce phénomène étant accentué par les stratégies légales et illégales des laboratoires de médicaments princeps. Dans cet environnement concurrentiel, les laboratoires de médicaments génériques tentent de s'adapter aux spécificités du marché hospitalier. Les établissements de santé quant à eux, sont incités à généraliser l'utilisation des génériques grâce à des plans nationaux ou au programme PHARE. Ainsi, même si l'impact budgétaire d'une augmentation de la part de marché des génériques au sein du marché hospitalier semble conséquent, on peut se demander si cette politique sera suffisante pour d'endiguer les dépenses engendrées par les nouveaux médicaments issus des biotechnologies.

---

**Titre et résumé en Anglais :** voir au recto de la dernière page de la thèse

---

**DISCIPLINE administrative :** Droit Pharmaceutique

---

**MOTS-CLES :**

Médicament, générique, marché, hospitalier, droit, stratégies

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

UFR des Sciences Pharmaceutiques – Université Paul Sabatier Toulouse III  
35, chemin des Maraîchers - 31062

**Directeur de thèse :** JUILLARD CONDAT Blandine