



Inspection générale
des affaires sociales
RM2012-115P

Evaluation de la politique française des médicaments génériques

RAPPORT

Établi par

Dorothee IMBAUD

Alain MORIN

Dr. Sylvain PICARD

François TOUJAS

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

- Septembre 2012 -

Synthèse

- [1] La politique en faveur du développement des médicaments génériques, lancée en France au milieu des années 90, s'inscrit dans le cadre plus global de la maîtrise de la croissance des dépenses de médicaments au sein des dépenses de santé¹. Si l'utilisation des médicaments génériques a régulièrement augmenté depuis, elle connaît désormais un fort ralentissement tandis que des prises de position remettent régulièrement en cause leur efficacité et leur qualité.
- [2] L'Inspection générale des affaires sociales a donc souhaité évaluer cette politique et l'a inscrite donc son programme de travail, validé par le ministre chargé de la santé, pour l'année 2011.
- [3] La politique de développement du médicament générique a été construite comme un outil de régulation des dépenses de médicaments tout en garantissant une égale qualité de traitement dans la mesure où les génériques doivent apporter aux patients le même bénéfice thérapeutique que leurs médicaments de référence, dans les mêmes conditions de sécurité, mais à un coût significativement moins élevé. La détermination du niveau de prix des génériques s'est ainsi intégrée dans le modèle français plus global de fixation administrative du prix des médicaments. Ce système doit répondre à des objectifs divergents voire contradictoires : la préservation des intérêts des laboratoires qui investissent des sommes importantes dans l'innovation pharmaceutique, la nécessité de maîtriser les dépenses de santé, l'intéressement des professionnels de santé et des patients à la diffusion des génériques. En conséquence, le prix des médicaments génériques ne résulte pas en France de la confrontation entre l'offre et la demande, mais il est fixé par décote du prix du médicament princeps, décote qui a cru progressivement de 30 % en 1997 à 60 % depuis le 1^{er} janvier 2012.
- [4] Dans ce cadre, bien que mise en place tardivement, les pouvoirs publics ont mené une politique volontariste de promotion des médicaments génériques.
- [5] Celle-ci repose en premier lieu sur la définition légale dès 1996² du « médicament spécialité générique » et la création en 1998 d'un répertoire officiel des spécialités princeps et génériques jugées équivalentes et substituables entre elles.
- [6] Les pouvoirs publics, après avoir tenté sans réussite de mobiliser les médecins au développement du médicament générique, se sont essentiellement appuyés sur les pharmaciens d'officine auxquels a été octroyé le droit de substitution dès 1999, accompagné d'un fort intéressement financier à l'exercer. Non seulement la loi leur a garanti la même marge (en montant) sur les princeps et sur les génériques, mais ils sont devenus les principaux bénéficiaires de la concurrence sur les prix à laquelle se sont livrés les laboratoires génériqueurs. Ils ont ainsi bénéficié de remises commerciales conséquentes, bien que progressivement encadrées. En échange, les pharmaciens se sont engagés conventionnellement à respecter des taux de substitution de plus en plus élevés, passés de 65 % en 2005 à 85 % à fin 2012, qu'ils avaient tout intérêt à atteindre.
- [7] Au cours des dix dernières années, cette politique volontariste a obtenu des résultats conséquents, même si le niveau atteint en France reste largement inférieur à celui de ses voisins européens.

¹ Sachant que le poste « médicaments » représente 17 % de l'Objectif national des dépenses d'assurance maladie (Ondam), mais 1/3 des économies prévues dans l'Ondam 2012 (économies qui s'élèvent à 2Mds€ pour respecter un Ondam à +2,7 %)

² Article L.5121-1 du code de la santé publique : « ...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 ».

- [8] Le marché des médicaments génériques a connu une forte croissance, leur part dans le marché des médicaments remboursables passant entre 2002 et 2012 de 10 % à 24 % en volume, et de 5 % à 13 % en valeur. Le montant des médicaments génériques remboursés par l'assurance maladie est d'aujourd'hui de 2,6 Mds€ sur un total de 21 Mds€ de dépenses de médicament.
- [9] La politique de développement du médicament générique a ainsi permis de réaliser depuis 2002 des économies importantes de près de 10 Mds€ dont 7 Md€ pour le seul régime général.
- [10] Cependant, le marché du médicament générique s'essouffle progressivement depuis 2008. Il connaît même un premier recul en 2011 avec une baisse de 3 % en volume. Plusieurs raisons expliquent ce phénomène : une forte baisse du taux de substitution de 10 points entre 2008 et avril 2012 (de 82 % à 72 %), une réticence accrue des patients vis-à-vis des génériques et l'utilisation de la mention « non substituable » par les prescripteurs.
- [11] A l'évidence, la politique menée en faveur des médicaments génériques se heurte à de nombreux freins structurels qui ne permettent pas d'engranger la totalité des gains potentiels estimés à 2,3 Mds€ cumulés entre 2009 et 2011³.
- [12] En premier lieu, le poids important des primo prescriptions hospitalières le plus souvent pour des médicaments princeps, récents et onéreux, influence directement les comportements de consommation et de prescriptions en ville et rend plus difficile la substitution.
- [13] En second lieu, les prises de position de certains leaders d'opinion mettent en cause régulièrement l'efficacité et la qualité des médicaments génériques, et installent durablement dans l'opinion un sentiment de suspicion à l'égard de ces derniers. Or les éléments d'information repris par les médias grand public se caractérisent par leur absence de référence à des articles scientifiques validés et l'amalgame de faits qui ne permettent pas d'en tirer des conclusions rationnelles.
- [14] Enfin, les laboratoires de princeps ont mis en place des stratégies de contournement, notamment avec la création des « me too » qui sont de nouveaux médicaments de marque, donc non substituables, ayant le même profil pharmacologique et thérapeutique que le médicament de référence qu'il est destiné à remplacer, sans aucune amélioration du service médical rendu mais largement promu auprès des prescripteurs. Ces « me too » sont ainsi de fausses innovations, ayant pour objectif d'empêcher le développement des médicaments génériques du princeps initial, au détriment de l'assurance maladie qui n'a pu bénéficier de toutes les économies que le développement des génériques laissait entrevoir.
- [15] La levée de ces différents freins constitue un enjeu d'autant plus important que les marges de manœuvre sont incontestables et significatives.
- [16] Au cœur de ces difficultés se pose évidemment la question de l'efficacité et de la sécurité du médicament générique. Celle-ci concerne autant les patients que les professionnels de santé dont la confiance a été ébranlée par les récentes prises de position de leaders d'opinion.
- [17] Le médicament générique est mis sur le marché après l'évaluation d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dont le contenu a été défini au niveau européen et harmonisé au niveau international. Le format du dossier est identique à celui des médicaments princeps à l'exception des études pré-cliniques et cliniques qui ne sont pas exigées car le principe actif a déjà fait l'objet de telles études lors de la procédure d'AMM du médicament princeps.

³ Source FNMF- Observatoire du médicament 2012 à partir des données IMS Health

- [18] En revanche, une étude de bioéquivalence⁴, dont la méthodologie est définie par des normes internationales, consistant à démontrer que les quantités de principe actif circulant dans le sang sont comparables entre médicaments générique et princeps, est exigée. Cette méthodologie est relativement complexe. La norme d'acceptation d'une étude de bioéquivalence est souvent interprétée de façon erronée lorsqu'il est affirmé que la disponibilité plasmatique des principes actifs des médicaments génériques peut varier dans des proportions de -20 % à +25 %. En fait, cette variation de la concentration plasmatique du principe actif entre génériques et princeps varie dans des proportions qui sont celles que l'on tolère pour les différents lots d'un même médicament princeps ou générique, soit moins de 5 %.
- [19] Pour certains médicaments dits à « marge thérapeutique étroite », la concentration plasmatique du principe actif ne doit varier que dans des conditions faibles afin de ne pas déséquilibrer le traitement du patient. Dans ces cas, la commission d'autorisation de mise sur le marché qui évalue les dossiers des génériques de ces médicaments exige des niveaux de variations de biodisponibilité du principe actif encore plus faibles que pour les médicaments qui ne sont pas à marge thérapeutique étroite.
- [20] Pour cette catégorie de médicaments, c'est plutôt l'acte de substitution d'un médicament (princeps ou générique) par un autre (princeps ou générique) qui peut être source de déstabilisation de l'état de santé du patient. La mission rappelle que la mention « non-substituable » apposée par le médecin sur l'ordonnance a été conçue pour répondre à ce type de situation avec un maximum de précaution. Le cadre juridique actuel permet donc de faire face à ce type de prescription. En outre, la recommandation faite par la mission relative à la stabilité de la délivrance des médicaments génériques aux patients chroniques doit être appliquée avec une particulière rigueur pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.
- [21] Les excipients à effet notoire ont été présentés à tort au public comme un facteur de risque spécifique supplémentaire des médicaments génériques. En réalité les excipients à effet notoire sont utilisés dans la formulation de tous les médicaments, les princeps comme les médicaments génériques. Ils appellent de la part des prescripteurs les mêmes précautions.
- [22] La mission a procédé à une revue de la littérature médicale internationale concernant l'efficacité et les éventuels effets secondaires des médicaments génériques afin d'évaluer la validité des multiples affirmations que diffusent les adversaires ou les partisans du médicament générique. Les travaux et études publiés démontrent globalement une absence de supériorité des princeps par rapport aux médicaments génériques y compris pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.
- [23] Les contrôles de la fabrication des médicaments génériques ne mettent pas en évidence de risque accru concernant ces derniers par rapport aux médicaments princeps. Ils répondent à des normes internationales strictes, identiques pour les médicaments princeps et génériques. Par ailleurs, les sites de production, situés à plus de 95 % sur le territoire de l'Union européenne, fabriquent à la fois des médicaments princeps et génériques.
- [24] Les inspections des sites de production de médicaments génériques et princeps, qu'ils soient situés en France, en Europe ou dans les pays tiers sont réalisées selon les mêmes fréquences et avec le même référentiel. Le système d'information de l'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) ne permettant pas d'établir des bilans qualitatifs, la mission n'a pas pu exploiter les données d'inspection. Toutefois, un bilan partiel n'a mis en évidence aucune anomalie critique mais les exploitants de médicaments génériques doivent améliorer leurs procédures internes de pharmacovigilance.

⁴ La bioéquivalence correspond à l'équivalence des biodisponibilités. La biodisponibilité est la mesure de la vitesse et de l'intensité de l'absorption par l'organisme de la substance active, à partir d'une forme pharmaceutique définie.

- [25] Les contrôles réalisés depuis plus de 10 ans par les autorités sanitaires sur les produits commercialisés ont mis en évidence un taux de conformité satisfaisant.
- [26] Néanmoins, un point d'attention particulier doit être porté sur les centres de recherche cliniques réalisant les études de bioéquivalence, délocalisées en très grande majorité pour des raisons de coûts dans les pays tiers. Les inspections réalisées dans ces centres ont révélé de nombreux et graves dysfonctionnements allant jusqu'à des falsifications de données, qui ont conduit l'ANSM à refuser l'octroi d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments concernés.
- [27] A l'occasion de ses travaux sur les médicaments génériques, la mission a mis en évidence un risque lié à l'utilisation des matières premières à usage pharmaceutique. Ce risque concerne l'ensemble des médicaments princeps et génériques. Les matières premières à usage pharmaceutiques sont essentiellement produites dans les pays tiers, notamment en Inde et en Chine puis sont importées sur le territoire de l'Union européenne. Elles sont obligatoirement contrôlées par les fabricants de médicaments avant leur utilisation dans la fabrication des médicaments. Les contrôles effectués par prélèvement par les autorités sanitaires ne mettent en évidence qu'un très faible pourcentage de non-conformité. Cependant, les inspections sur site des fabricants de matières premières, peu nombreuses en réalité, mettent en évidence de graves lacunes voire des cas de falsifications de données. Elles ont conduit l'organisme de certification européen⁵ à retirer de nombreux agréments de conformité aux fabricants concernés. Par ailleurs, cette délocalisation de la production, y compris de matières premières essentielles, est une des causes des ruptures de stock de médicaments qui concerne actuellement tous les pays. Ces difficultés ne sont évidemment pas spécifiques aux médicaments génériques mais concernent l'ensemble des médicaments qui sont fabriqués avec ces matières premières.
- [28] Le modèle médico économique parvient de plus en plus difficilement à concilier les intérêts divergents voir contradictoires des différents acteurs.
- [29] Les assureurs, obligatoire et complémentaire, sont confrontés à des enjeux contradictoires : la nécessité de maîtriser les dépenses de santé tout en garantissant la qualité de la prise en charge et l'accès aux soins y compris aux traitements innovants. De ce point de vue, les médicaments génériques représentent encore un gisement important d'économies potentielles et l'action des assureurs porte principalement sur deux volets, la prescription dans le répertoire des groupes génériques et la substitution.
- [30] La prescription dans le répertoire reste largement inférieure aux attentes et la mise en place des contrats d'amélioration des pratiques individuelles (CAPI), prévoyant des engagements des médecins en la matière, n'a pas permis d'obtenir les résultats escomptés. La faible rémunération complémentaire prévue pour les médecins dans le nouveau dispositif de paiement à la performance et l'absence de mesures contraignantes ne faciliteront probablement pas l'atteinte des objectifs définis. Le taux de substitution s'est, quant à lui, érodé ces dernières années sous l'influence d'une attitude de défiance du corps médical, d'un refus relatif de la substitution par les patients et d'une attitude moins volontariste des pharmaciens.

⁵ Direction de l'évaluation de la qualité des médicaments

- [31] Les industriels du médicament, quant à eux, sont confrontés au fort ralentissement de la croissance de leur chiffre d'affaires des médicaments remboursables lié, notamment, à la politique de maîtrise des dépenses de santé. Le secteur, qui reposait sur un modèle d'intégration verticale poussée, est depuis une dizaine d'années en forte mutation conduisant notamment à l'externalisation croissante de certaines fonctions. Ceci se traduit par la montée en puissance de sous-traitants de fabrication qui emploient désormais près de 6000 salariés mais dont les marges sont réduites et qui sont confrontés à une forte concurrence par les coûts. Le maintien d'une production en France et en Europe permet de garantir une sécurité d'approvisionnement ainsi qu'une plus grande flexibilité. Elle reste possible dès lors que la pression sur les prix est limitée et correspond aux coûts supplémentaires d'importation, notamment de transports, que générerait une délocalisation.
- [32] Pour les pharmaciens, les ressources financières provenant de la distribution des génériques sont devenues essentielles dans l'équilibre de l'économie de l'officine. La marge sur les médicaments génériques est aujourd'hui en pourcentage le double de celle des princeps. Elle représente le tiers de la marge totale des officines concernant les médicaments remboursés. En outre, la pratique des marges arrière, versées désormais par les fabricants sous forme de prestations commerciales, perdure. Elles représentent selon les calculs de la mission entre 350 et 450 M€, soit environ 15 % du prix fabricant. Elles sont devenues une source de financement importante du réseau des officines et des groupements de pharmacies.
- [33] La mission a analysé trois modèles alternatifs au modèle économique français, sources possibles d'une évolution future : le système de remise sur ristournes (« claw back ») au Royaume Uni, le tarif forfaitaire de responsabilité par groupe thérapeutique (« jumbo group ») en Allemagne et l'appel d'offres aux Pays Bas.
- [34] Des leviers pour redynamiser la politique du développement médicament générique peuvent être mobilisés.
- [35] En premier lieu, la mission s'interroge sur le bien fondé d'un système de fixation de prix qui organise une rente pérenne au profit des laboratoires de princeps en ne diminuant le prix des princeps que de 20% alors que le brevet est tombé dans le domaine public, que les coûts de recherche-développement sont donc amortis et le prix du médicament générique s'établit par une décote de 60% du prix du princeps. Elle souligne également la nécessité de mieux combattre les fausses innovations (« me too »).
- [36] Compte tenu de l'essoufflement du marché français du médicament générique, de son retard par rapport aux pays européens comparables et de l'opportunité de la tombée de très nombreux brevets d'ici 2017, des marges de manœuvres importantes existent. Ainsi, la mission évalue les gains potentiels pour la collectivité à plus d'1 milliard d'euros en agissant sur les prix avec une décote supplémentaire du prix des génériques de 10 % du PFHT (290 M€ d'économies), en augmentant de 5 points la prescription dans le répertoire (450 M€) et l'atteinte de l'objectif de substitution à 85 % (340 M€). En outre, le plafond réglementaire des remises sur achat pourrait être supprimé et un système de remise sur ristournes (Claw back) mis en place.
- [37] Toutefois, cet objectif ne peut être atteint sans une mobilisation de l'ensemble des acteurs du marché du médicament.
- [38] Pour les pharmaciens, la mission recommande qu'au-delà de l'objectif de taux de substitution, ils assurent la stabilité de la délivrance des médicaments génériques à l'ensemble des patients chroniques par une généralisation de la mesure prise pour les personnes âgées de plus de 75 ans et qu'ils aient l'obligation de noter sur le conditionnement du médicament générique le nom du médicament princeps substitué.

- [39] Pour les médecins, afin d'accroître la prescription dans le répertoire, la mission préconise la mise en place d'un système de bonus-malus dans lequel ceux ayant un taux de prescription dans le répertoire faible seraient pénalisés financièrement. Ceci permettrait d'augmenter la rémunération de ceux qui atteignent les objectifs. L'utilisation des logiciels d'aide à la prescription devrait être rendue obligatoire pour développer la prescription en dénomination commune internationale. D'autre part, l'utilisation de la mention « non substituable » devrait être intégrée aux programmes de contrôle des médecins conseils de l'assurance maladie.
- [40] Les patients, quant à eux, doivent être davantage informés. Aussi la mission propose que le lieu de fabrication et de conditionnement des médicaments soit noté sur le conditionnement extérieur et que, pour les princeps et les génériques, la dénomination commerciale internationale du principe actif soit notée en plus gros caractère que le nom de marque.
- [41] Concernant la sécurité sanitaire, la mission estime indispensable de renforcer les procédures d'inspection des centres réalisant les études de bioéquivalence et des exploitants de médicaments génériques. Pour les matières premières à usage pharmaceutique utilisées dans la fabrication des médicaments princeps et génériques, la mission préconise d'étudier les possibilités de relocalisation d'une partie de la production et, par une démarche concertée au niveau européen, de renforcer les inspections des fabricants situés dans les pays tiers.
- [42] Enfin, une campagne de promotion du médicament générique auprès des professionnels de santé et du grand public devra être lancée, afin de lever les appréhensions concernant la qualité et l'efficacité des médicaments génériques. Il paraît judicieux que le contenu de l'information destinée aux professionnels de santé soit validée par la haute autorité de santé (HAS) et l'ANSM et que la campagne soit portée par le ministère chargé de la santé.

Sommaire

SYNTHESE	3
INTRODUCTION.....	13
1. LA CROISSANCE SOUTENUE DES MEDICAMENTS GENERIQUES, PORTEE PAR DE FORTES INCITATIONS, CONNAIT UN ESSOUFFLEMENT RECENT	14
1.1. Une politique tardive mais volontariste.....	14
1.1.1. La notion de médicament générique est fortement encadrée.....	14
1.1.2. La politique française en matière de médicaments génériques tente de concilier maîtrise des prix et préservation du secteur industriel.....	16
1.2. Une croissance soutenue mais fragile	20
1.2.1. Le droit de substitution est un puissant catalyseur du développement du médicament générique	20
1.2.2. Le droit de substitution a favorisé la croissance du marché et généré des économies importantes	23
1.2.3. Le marché des médicaments génériques connaît un premier recul en 2011.....	25
1.2.4. Le marché français des médicaments génériques reste largement inférieur à celui de ses voisins	28
1.3. La dynamique du médicament générique se heurte à des freins structurels.....	29
1.3.1. L'éroitesse du répertoire.....	30
1.3.2. Le poids des primo prescriptions hospitalières.....	30
1.3.3. Des prises de position qui ont jeté un trouble.....	31
1.3.4. Les stratégies de contournement du médicament générique par l'industrie pharmaceutique.....	32
1.3.5. L'insuffisante information des patients sur les médicaments génériques nuit à leur acceptabilité	36
2. AU COEUR DE CES DIFFICULTES, SE POSE LA QUESTION DE L'EFFICACITE ET DE LA SECURITE DU MEDICAMENT GENERIQUE	37
2.1. L'autorisation de mise sur le marché repose sur un format international	37
2.2. Les médicaments génériques répondent à des normes scientifiques	38
2.2.1. La bioéquivalence garantit l'efficacité du médicament générique	39
2.2.2. Le cas particulier des médicaments « à marge thérapeutique étroite »	40
2.2.3. Les excipients des médicaments génériques ne possèdent pas de spécificité propre	40
2.3. Les études scientifiques ne remettent pas en cause le principe d'absence de supériorité des médicaments princeps sur les médicaments génériques	41
2.4. Les contrôles de la production ne mettent pas en évidence de risque accru pour les médicaments génériques mais les conditions de réalisation des études de bioéquivalence et la pharmacovigilance nécessitent une attention particulière	43
2.4.1. Les obligations de contrôles sont identiques chez les fabricants de médicaments princeps et génériques.....	43
2.4.2. Les médicaments génériques commercialisés font l'objet de contrôles par les autorités sanitaires nationale et européenne dont les résultats sont jugés satisfaisants.....	45
2.4.3. Les inspections sont rassurantes pour la production des médicaments génériques mais elles mettent en évidence des dysfonctionnements pour les essais de bioéquivalence.....	46

2.4.4. Les procédures de pharmacovigilance identiques pour tous les médicaments ne permettent pas de comparer princeps et génériques	50
2.5. <i>Les matières premières à usage pharmaceutique utilisées pour les médicaments princeps et génériques ne sont pas exemptes de facteurs de risque</i>	51
2.5.1. Une production mondialisée source d'une partie des ruptures de stock des médicaments	52
2.5.2. Les principes actifs sont évalués dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché.....	52
2.5.3. Les matières premières sont contrôlées à de multiples niveaux	53
2.5.4. Les inspections des sites de production de matières premières sont peu nombreuses et mettent en évidence de graves dysfonctionnements	54
2.5.5. Une directive européenne controversée.....	55
3. LE MODELE MEDICO ECONOMIQUE PARVIENT DE PLUS EN PLUS DIFFICILEMENT A CONCILIER LES INTERETS DES DIFFERENTS ACTEURS	56
3.1. <i>Des acteurs aux intérêts contradictoires</i>	56
3.1.1. Pour les assureurs, les médicaments génériques représentent encore un gisement important d'économies potentielles	56
3.1.2. Le ralentissement de la croissance et la baisse des prix fragilisent un secteur industriel en pleine restructuration	59
3.1.3. Les médicaments génériques sont devenus une des principales ressources dans l'économie officinale	62
3.2. <i>Des alternatives à un régime de prix administrés existent</i>	64
3.2.1. Le système de remise sur ristournes (Claw back) mis en œuvre au Royaume Uni ...	64
3.2.2. La mise en place de TFR élargis (les jumbo groups) par l'Allemagne	66
3.2.3. Les appels d'offre par les assureurs.....	67
3.2.4. Le bilan des différents dispositifs.....	69
4. DES LEVIERS EXISTENT POUR REDYNAMISER LA POLITIQUE DU MEDICAMENT GENERIQUE	69
4.1. <i>Les gains potentiels pour la collectivité</i>	70
4.1.1. Les actions sur les prix	70
4.1.2. Les actions sur les coûts	72
4.1.3. Le recours à d'autres instruments de régulation	72
4.2. <i>Mobiliser de façon coordonnée l'ensemble des acteurs</i>	73
4.2.1. Les prescripteurs.....	73
4.2.2. Les pharmaciens d'officine	75
4.2.3. Les patients	76
4.2.4. Les industriels.....	76
4.3. <i>Renforcer la surveillance</i>	77
4.4. <i>Promouvoir le médicament générique</i>	78
LES PRINCIPALES RECOMMANDATIONS DE LA MISSION	81
LISTE DES PERSONNES RENCONTREES	83
ANNEXE 1 : AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS GENERIQUES	89
1. LES PROCEDURES D'AUTORISATION	89
2. LE CONTENU DU DOSSIER D'AMM.....	90
3. L'EVALUATION DU DOSSIER D'AMM.....	92
ANNEXE 2 : LES MATIERES PREMIERES A USAGE PHARMACEUTIQUE	93

1. UNE PRODUCTION MONDIALISEE SOURCE D'UNE PARTIE DES RUPTURES DE STOCK DES MEDICAMENTS	93
2. UNE EVALUATION DES PRINCIPES ACTIFS DANS LE CADRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	94
3. LES CONTROLES DES MATIERES PREMIERES	94
3.1. <i>Les contrôles par les fabricants</i>	95
3.2. <i>Les contrôles par l'ANSM</i>	95
3.3. <i>Les contrôles par les autorités européennes</i>	96
4. LES INSPECTIONS DES SITES DE PRODUCTION	97
5. UNE NOUVELLE DIRECTIVE EUROPEENNE CONTROVERSEE	98
ANNEXE 3 : LA POLITIQUE DU MEDICAMENT AU ROYAUME-UNI.....	101
1. LE SYSTEME NATIONAL DE SANTE (NHS)	101
2. LE SYSTEME DE CONTROLE DES PRIX DU MEDICAMENT	102
2.1. <i>Le prix des médicaments princeps est déterminé dans le cadre d'un système conventionnel révisé tous les cinq ans, le PPRS</i>	102
2.2. <i>La formation des prix des médicaments génériques est basée sur la prise en compte de la concurrence</i>	103
ANNEXE 4 : LA POLITIQUE DU MEDICAMENT GENERIQUE EN ALLEMAGNE	105
1. ORGANISATION DE LA PROTECTION SOCIALE	105
2. L'ORGANISATION ADMINISTRATIVE DE LA REGULATION DU MEDICAMENT SE DECLINE AU NIVEAU NATIONAL ET REGIONAL	105
2.1. <i>Le niveau national</i>	105
2.2. <i>Le niveau régional</i>	106
3. DONNEES ECONOMIQUES	106
4. LE MODELE ECONOMIQUE	108
4.1. <i>Le principe de la liste négative</i>	108
4.2. <i>Les « jumbo groups »</i>	109
4.3. <i>Les nouvelles molécules</i>	109
5. LES ACTEURS	109
5.1. <i>Les médecins</i>	109
5.2. <i>Les pharmaciens</i>	110
5.3. <i>Les patients</i>	110
6. IMPACT DE LA POLITIQUE SUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	110
7. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DU SYSTEME ALLEMAND	111
ANNEXE 5 : LA POLITIQUE DES MEDICAMENTS GENERIQUES AUX PAYS BAS.....	113
1. LE CONTEXTE : LA REFORME DE L'ASSURANCE MALADIE DE 2006	113
1.1. <i>Une tradition ancienne de concurrence entre gestionnaires</i>	113
1.2. <i>La réforme de 2006</i>	113
2. LA FORTE CONCENTRATION DES ASSUREURS	114

3. LA CONTRACTUALISATION AVEC LES OFFREURS DE SOINS A TROUVE UNE APPLICATION DE GRANDE AMPLEUR SUR LE MARCHE DU MEDICAMENT	115
3.1. <i>La fixation des prix aux Pays Bas</i>	115
3.2. <i>La politique de « marques préférentielles » par appels d’offres</i>	116
4. LES CRITIQUES ADRESSEES A CETTE POLITIQUE : LE PROBLEME DE LA CONTINUTE DES TRAITEMENTS	116
ANNEXE 6 : LA POLITIQUE DU MEDICAMENT GENERIQUE EN BELGIQUE	119
1. MODALITES DE REMBOURSEMENT DES MEDICAMENTS.....	119
2. ORGANISATION GENERALE DE LA DISTRIBUTION AU DETAIL.....	120
3. LE MODE DE REMUNERATION DES PHARMACIENS	121
4. LES LEVIERS DE LA POLITIQUE DES GENERIQUES	121
4.1. <i>Le médecin</i>	122
4.2. <i>Le pharmacien</i>	123
4.3. <i>Le patient</i>	123
ANNEXE 7 : COMPARAISON DES POLITIQUES DES MEDICAMENTS GENERIQUES EN EUROPE.....	125
1. LISTE DES REPONSES RECUES	125
2. REPONSES AUX QUESTIONS	126
2.1. <i>Place des médicaments génériques dans la consommation totale de médicaments prescrits pour chacune des 5 dernières années</i>	126
2.2. <i>L’auteur du choix d’un médicament générique</i>	126
2.3. <i>Obligations ou incitations éventuellement mises en place par l’Etat ou par les institutions d’assurance publiques ou privées envers les prescripteurs et les pharmaciens</i>	127
2.3.1. Pour les médecins	127
2.3.2. Pour les pharmaciens	127
2.3.3. Pour les patients.....	127
2.4. <i>La mesure des écarts de prix entre médicaments princeps et génériques</i>	127
2.5. <i>Les modalités de remboursement des médicaments princeps et génériques</i>	128
2.6. <i>Les mécanismes de fixation du prix des médicaments génériques</i>	128
2.7. <i>Utilisation des remises sur ristournes, des TFR élargis et des appels d’offre par les assureurs</i>	128
ANNEXE 8 : LISTE DES MOLECULES TOMBANT DANS LE DOMAINE PUBLIC ENTRE 2012 ET 2017.....	131
ANNEXE 9 : CONTRIBUTION UNPF	133
ANNEXE 10 : CONTRIBUTION COLLECTIF GROUPEMENT DE PHARMACIENS CNGPO	139
ANNEXE 11 : CONTRIBUTION CISS.....	143
SIGLES UTILISES.....	149

Introduction

- [43] La France a initié une politique en faveur des médicaments génériques au milieu des années 90 afin de limiter l'évolution de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM) en matière de médicaments. L'utilisation des génériques a régulièrement augmenté mais connaît désormais un fort ralentissement tandis que des prises de position remettent régulièrement en cause leur efficacité et leur qualité.
- [44] L'Inspection générale des affaires sociales a souhaité évaluer cette politique et l'a inscrite dans son programme de travail, validé par le ministre chargé de la santé, pour l'année 2011.
- [45] La mission a choisi d'évaluer cette politique selon deux axes principaux, à savoir les enjeux de sécurité, d'efficacité et de qualité du médicament générique ainsi que la pertinence de son modèle médico-économique.
- [46] Elle a rencontré l'ensemble des parties prenantes de cette politique : les administrations centrales des ministères chargés de la santé, des comptes publics, de l'industrie, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés ainsi que les assureurs complémentaires, l'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, la haute autorité de santé, le comité économique des produits de santé, des représentants des médecins et des pharmaciens (ordres professionnels, organisations syndicales, groupements de pharmaciens...), les représentants des entreprises pharmaceutiques, les représentants des patients (Collectif interassociatif sur la santé), les académies nationales de médecine et de pharmacie et des personnalités qualifiées. Des contributions écrites ont été transmises à la mission par certains des interlocuteurs qu'elle a rencontrés.
- [47] Afin de nourrir sa réflexion, la mission a analysé, grâce à une revue de littérature approfondie, les politiques des médicaments génériques conduites en Allemagne, au Royaume Uni et aux Pays-Bas. De plus, elle s'est déplacée en Belgique, pays qui a très récemment mis en place le droit de substitution par les pharmaciens.
- [48] Elle a également procédé à une revue de la littérature médicale internationale concernant l'efficacité et les éventuels effets secondaires des médicaments génériques afin d'évaluer la validité des multiples affirmations que diffusent les adversaires ou les partisans du médicament générique.
- [49] Les médicaments biosimilaires, qui nécessiteraient une analyse spécifique, n'ont pas été inclus dans le champ de la présente mission.
- [50] Le présent rapport comprend quatre parties. Après avoir analysé l'évolution de la politique des génériques et les obstacles qu'elle rencontre (1), la mission aborde la question de l'efficacité et de la sécurité du médicament générique (2), puis le modèle médico économique sur lequel cette politique est bâtie (3). Après avoir analysé les leviers possibles de redynamisation de la diffusion des médicaments génériques, elle dresse le tableau des recommandations nécessaires qui lui paraissent susceptibles de dégager des gains pour la collectivité (4).

1. LA CROISSANCE SOUTENUE DES MEDICAMENTS GENERIQUES, PORTEE PAR DE FORTES INCITATIONS, CONNAIT UN ESSOUFFLEMENT RECENT

[51] La politique de promotion des médicaments génériques est un levier efficace et rapide de la maîtrise médicalisée des dépenses de santé. Si la France y a eu recours tardivement, elle a néanmoins pu engranger des économies substantielles par des actions volontaristes fondées principalement sur le droit de substitution accordé aux pharmaciens. L'essoufflement récent de cette dynamique révèle qu'elle se heurte à des freins structurels.

1.1. Une politique tardive mais volontariste

1.1.1. La notion de médicament générique est fortement encadrée

- La définition du médicament générique

[52] Le médicament générique est défini à l'article L.5121-1 du code de la santé publique (CSP). Cet article résulte de la transposition de l'article 10.2 de la directive 2001/83/CE modifiée instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

[53] Selon cet article L. 5121-1 du CSP, le médicament générique est un médicament présentant la même composition en substance active que le médicament princeps de référence, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec le médicament princeps a été démontrée par des études de biodisponibilité. Ainsi, le médicament générique n'est pas la copie conforme du médicament princeps. Il peut présenter des différences qui sont énumérées avec précision⁶.

- La construction du cadre législatif et réglementaire

[54] Si un premier accord cadre Etat-Industrie du 25 janvier 1994 contient une incitation à la création d'une offre générique française, il faut attendre l'ordonnance du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins pour qu'une première définition du médicament générique soit introduite dans le Code de la santé publique.

[55] La loi du 23 décembre 1998 a complété l'ordonnance en introduisant la notion de « référence de groupe de générique » : « la spécialité de référence et les spécialités qui en sont les génériques constituent un groupe de référence ».

[56] La loi du 13 août 2004 relative à la réforme de l'assurance maladie a transposé la définition européenne élargie du médicament générique. L'article 30 de la loi complète l'article L 5121-1 du code de la Santé publique de la manière suivante : « ... et les différents sels, esters, éthers, isomères, mélange d'isomères complexes, complexes ou dérivés d'un principe actif sont considérés comme un même principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être apportées. »

⁶ Une spécialité générique d'une spécialité de référence est celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. 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. 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.

- [57] Enfin, toujours afin d'adapter le droit national au droit communautaire, la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 a encore complété le même article du code de la Santé publique en ouvrant la possibilité de créer des groupes de génériques sans spécialité de référence : « en l'absence de spécialité de référence, un groupe générique peut être constitué de spécialité ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont les caractéristiques en termes de sécurité et d'efficacité sont équivalentes ».
- [58] Outre la définition du médicament générique, un arsenal juridique s'est construit dans le but de favoriser la délivrance des médicaments génériques et notamment :
- la création du répertoire, en juillet 1998, constitué de l'ensemble des groupes de référence, et tenu par l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) ;
 - la création d'un droit de substitution à l'intérieur d'un groupe générique pour les pharmaciens en juin 1999 ;
 - l'instauration d'une marge incitative à la délivrance de médicaments génériques permettant aux pharmaciens de toucher la même marge en valeur absolue qu'ils délivrent un médicament princeps ou un médicament générique ;
 - l'allègement du dossier de demande de remboursement (dossier déposé pour avis de la commission de la transparence de la haute autorité de santé, HAS) pour les médicaments génériques : le décret du 27 octobre 1999 prévoit que les spécialités génériques sont présumées remplir les conditions de service médical rendu (SMR) du princeps pour être inscrit sur la liste des médicaments remboursables. En conséquence, les médicaments génériques ne sont plus tenus de faire l'objet du dépôt d'un dossier de transparence auprès de la commission de la transparence lors de leur demande de prise en charge. Le décret 2001-768 du 27 août 2001 dispose que la qualification d'un médicament comme générique n'est plus conditionnée par son inscription au répertoire des génériques mais que l'autorisation de mise sur le marché (AMM) qualifie désormais un médicament générique.

Le répertoire des médicaments génériques

Le répertoire liste l'ensemble des groupes de référence, chaque groupe de référence est constitué d'une spécialité de référence (également appelé médicament princeps) et des spécialités qui en sont les génériques. Exemple : Dénomination commune internationale: OMEPRAZOLE voie orale - Spécialités de référence : MOPRAL 10mg, microgranules gastro-résistants en gélule ou ZOLTUM 10mg, microgranules gastro-résistants en gélule, Groupe générique : OMEPRAZOLE 10mg. Le répertoire est établi et actualisé automatiquement par l'ANSM à l'obtention de l'AMM de chaque nouvelle spécialité générique.

- [59] Depuis une décision de la Cour de justice européenne du 16 mars 2003, la demande d'AMM pour un médicament générique peut être déposée dès lors que le médicament princeps dispose d'une AMM au moment du dépôt de cette demande, sans qu'il soit nécessaire que le médicament princeps soit effectivement commercialisé.
- [60] L'article 19 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2004 ouvre la possibilité d'obtenir une AMM générique avant l'expiration du brevet princeps. En mai 2004, les modalités d'inscription au répertoire des groupes génériques ont été revues (inscription accélérée) : l'inscription est automatique soixante jours après l'AMM.
- [61] Enfin en février 2005 est posée la notion d'AMM globale, qui prévoit, afin d'accélérer la commercialisation des médicaments génériques, que les spécialités bénéficiant d'une AMM mais qui veulent étendre leur gamme, doivent déposer une nouvelle demande d'AMM mais ne bénéficient pas d'un délai de protection supplémentaire.

1.1.2. La politique française en matière de médicaments génériques tente de concilier maîtrise des prix et préservation du secteur industriel

1.1.2.1. Une politique lancée tardivement en France

[62] Le développement des médicaments génériques a été tardif en France. En 1988, ces derniers représentaient à peine 2 % du marché des médicaments remboursables. L'action des pouvoirs publics en faveur des médicaments génériques s'est construite autour de deux axes : l'approche conventionnelle avec les professionnels de santé, la détermination du niveau de prix ou de remboursement.

- L'approche conventionnelle avec les professionnels de santé.

[63] Il s'agit là d'une particularité marquée : les pouvoirs publics (Etat, Assurance maladie) ont privilégié les dispositifs incitatifs vis-à-vis des professionnels de santé, s'appuyant tantôt sur les médecins, tantôt sur les pharmaciens en fonction des résultats obtenus.

[64] En 1997, l'option « médecins référents » contient déjà l'engagement à prescrire les médicaments les moins onéreux à concurrence d'au moins 10 % de la valeur de la prescription médicamenteuse, dont 3 % au titre des médicaments génériques. Ces taux ont été portés respectivement à 15 % et 5 % en 1998.

[65] L'accord conventionnel avec les médecins du 5 juin 2002 incite à la prescription en dénomination commune internationale (DCI) et en médicaments génériques en contrepartie d'une revalorisation du tarif de la consultation, et les modalités de la prescription en DCI sont inscrites dans le Code de la santé publique.

[66] De juillet 2002 à janvier 2003, l'assurance maladie lance des campagnes d'information à destination des professionnels de santé et des patients afin de promouvoir la prescription en DCI pour les premiers, les médicaments génériques pour les seconds.

[67] Les difficultés rencontrées pour mobiliser suffisamment les médecins vont conduire les pouvoirs publics à privilégier le rôle des pharmaciens dans la délivrance des médicaments génériques par le droit de substitution qui leur est reconnu (cf. infra).

- Actions sur les prix ou les niveaux de remboursement

[68] Parallèlement, les pouvoirs publics engagent des actions sur les niveaux de prix ou de remboursement.

[69] En octobre 2003, l'introduction du tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) organise la possibilité de ne rembourser certains médicaments qu'à la hauteur du prix des médicaments génériques. Une première campagne d'application du TFR est alors lancée.

[70] Par ailleurs, les règles de fixation du prix du médicament générique deviennent plus contraignantes. Le prix fabricant hors taxes (PFHT) du médicament générique est fixé par décote du PFHT du princeps. Alors qu'entre 1996 et 2001, cette décote est de 30 %, elle a cru progressivement pour atteindre 60 % depuis le 1^{er} janvier 2012.

[71] Ces mesures restent uniquement incitatives, basées sur des objectifs dont l'atteinte est accompagnée de rémunérations financières et qui laissent le patient largement en dehors du processus.

- [72] Elles ont créé un équilibre fragile entre des médecins prescripteurs largement déresponsabilisés, des pharmaciens dispensateurs fortement incités et des patients très passifs.
- [73] Certaines expériences étrangères montrent que d'autres voies plus directives auraient également été possibles (cf. infra) : action plus dynamique des assureurs vis-à-vis des prescripteurs (Etats-Unis, Pays Bas), mise en place de tarifs de référence par classe thérapeutique (Allemagne), prescription en DCI plus large (Royaume Uni), instauration d'un reste à charge pour le patient proportionnel au prix du médicament (Etats-Unis, Allemagne).
- 1.1.2.2. La politique du prix du médicament générique en France s'intègre dans une politique plus globale de prix administré du médicament aux objectifs parfois contradictoires
- [74] Le secteur du médicament représente un enjeu essentiel tant pour les industriels que pour les assureurs.
- [75] Ainsi le chiffre d'affaires réalisé par l'industrie du médicament en France s'est élevé en 2011 à 27,5Mds€; la dépense moyenne de médicament par an et par personne s'élevant à 530 euros. L'industrie pharmaceutique emploie près de 100 000 salariés. Elle constitue en outre le deuxième secteur pour la recherche et développement privés après le secteur de l'automobile, en y consacrant près de 5 milliards d'euros. Elle dégager un excédent commercial de 5 milliards d'euros.
- [76] Pour l'assurance maladie, les dépenses de médicaments remboursés⁸ ont atteint 21,5 Mds€ en 2010 pour près de 2,6 Mds de boîtes remboursées. Il s'agit du premier poste de dépenses des soins de ville, un assuré consommant percevant en moyenne 340 euros de remboursement de médicaments pour 41 boîtes consommées dans l'année. Un médecin prescrit annuellement en moyenne 300 000 € de médicaments remboursés.
- [77] Ces chiffres montrent que les incitations au développement du médicament générique en France ne peuvent s'appréhender qu'en rappelant les caractéristiques globales du marché du médicament.
- [78] En premier lieu, il s'agit d'un marché sur lequel l'offre peut s'appuyer sur une demande quasi-totalement solvabilisée par l'assurance maladie obligatoire et les assureurs complémentaires. Du point de vue du consommateur, l'acte d'achat est lié à un état particulier de santé et le consommateur est en réalité à la fois le médecin prescripteur, le pharmacien dispensateur et le patient consommateur du médicament (la plupart du temps sans avoir à payer le produit, ni même à avancer les frais).
- [79] En deuxième lieu, la position régulièrement affirmée par les pouvoirs publics de favoriser la recherche des laboratoires pharmaceutiques et de faire rapidement bénéficier les malades des médicaments innovants les a conduits à mettre en place un système de prix incitatif.
- [80] Enfin, la contraction des ressources financières et l'accroissement du déficit de l'assurance maladie ont conduit à la recherche d'économies dont le secteur du médicament fut un des principaux leviers, sans remettre en cause les capacités de recherche pharmaceutique.

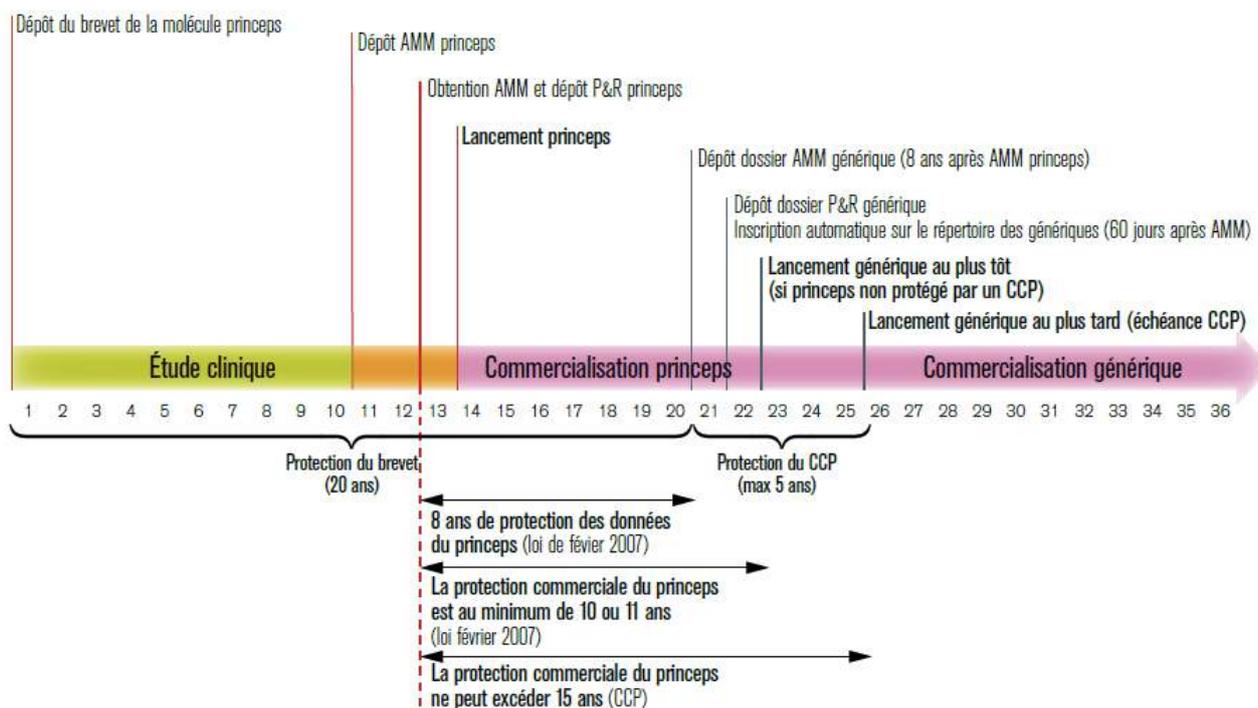
⁷ Source : LEEM – Bilan économique 2012

⁸ Hors rétrocession et préparations magistrales

- [81] Pour l'ensemble de ses raisons, la France a choisi d'établir un régime de prix administrés des médicaments remboursables qui est mis en œuvre par le comité économique des produits de santé (CEPS), en fonction d'orientations ministérielles générales, et sur la base de l'avis de la commission de la transparence. Cette administration des prix n'ayant pas empêché la croissance des dépenses de médicaments⁹, les pouvoirs publics ont non seulement promu les médicaments génériques mais ont aussi fortement régulé leurs prix. Ainsi, le CEPS a choisi de procéder à une baisse régulière du prix des médicaments génériques par vagues successives depuis les années 2000.
- [82] Ces baisses se justifient par le cycle administratif de vie du médicament. Le brevet de la molécule princeps étant tombé dans le domaine public, les coûts de recherche (études précliniques et cliniques essentiellement) supposés amortis, le prix du médicament dont le brevet a expiré doit refléter cette modification structurelle des coûts.

Schéma 1 : Cycle de vie administratif du médicament

Schéma récapitulatif du cycle administratif de vie des médicaments



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

Source : FNMF, 25 ans de politique des génériques, 2008

⁹ Elle s'est en effet heurtée, entre autres obstacles, aux actions des laboratoires qui compensaient le niveau des prix administrés par l'Etat par des volumes élevés de vente (notamment grâce à la promotion des médicaments auprès des médecins à travers la visite médicale).

Evolution des prix des médicaments génériques par rapport aux médicaments princeps :

- - 30 % en janvier 2002
- - 40 % en janvier 2006
- - 50 % en janvier 2009
- - 55 % en janvier 2010
- - 60 % au 1er janvier 2012.

Ces mesures générales ont été complétées par des mesures particulières (exemple : - 5 % pour les conditionnements trimestriels en mars 2009).

- [83] Cette pression régulière et importante sur les prix par une généralisation d'une « décote » toujours plus élevée ne concerne, il faut le rappeler, que les nouveaux médicaments génériques et non le « stock » de médicaments génériques déjà présents sur le marché. Mais par ces mesures, le régime de prix administrés tente d'organiser une pression concurrentielle sur l'ensemble des médicaments génériques disponibles.
- [84] La détermination du « juste prix » du médicament générique est complexe selon que l'on prend en compte le prix fabricant, le prix grossiste ou le prix pharmacien. Sur ce sujet, la mission ne peut que constater l'absence de données permettant de l'approcher. Par ailleurs, le positionnement des prix français des médicaments génériques par rapport aux pays étrangers fait l'objet d'études divergentes.
- [85] Celles menées par le GEMME¹⁰ et la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) en 2011 paraissent à première vue contradictoires. Les deux études portent sur le même échantillon, à savoir les 74 principales molécules génériques représentant près de 85 % des montants remboursés de médicaments génériques.
- [86] Selon le GEMME, la France se situe dans la moyenne des pays européens, le prix moyen des médicaments génériques étant inférieur de 4 % ou de 12 % au prix moyen européen selon la méthodologie employée¹¹.
- [87] Ces résultats ont été contestés par la CNAMTS qui a présenté en novembre 2011 une étude concluant au contraire que les prix des médicaments génériques étaient globalement plus élevés en France comparativement à 7 pays étudiés¹².
- [88] Selon la CNAMTS, le prix moyen des médicaments génériques en France place celle-ci en avant dernière position après la Suisse, avec un prix de 0,15 cts d'euros par unité standard, au même niveau que l'Italie mais au dessus de l'Allemagne (0,12 cts), des Pays Bas (0,05 cts) ou du Royaume Uni (0,07 cts).
- [89] Ces résultats contradictoires s'expliquent par les approches méthodologiques retenues. Alors que le GEMME privilégie une approche économétrique qui tend à lisser les différences liées à des paniers de médicaments hétérogènes entre pays (spécifications et dosages différents de médicaments), l'étude de la CNAMTS privilégie une analyse par les prix moyens pondérés par les volumes délivrés.

¹⁰ Le GEMME est l'association des fabricants de médicaments génériques

¹¹ Source GEMME, « le modèle français du générique, quelle efficience ? », 9 mars 2011

¹² Prix des génériques en Europe, CNAMTS, novembre 2011.

- [90] Au-delà de la difficulté à juger de la robustesse des méthodologies employées, la mission tient à rappeler les éléments suivants :
- l'économie générale du médicament générique est fondamentalement différente de celle du médicament princeps en ce que l'avantage concurrentiel se fait sur les coûts et non sur l'innovation par ailleurs rétribuée aux laboratoires princeps. En conséquence, la capacité à placer des volumes importants de produits est déterminante sur l'équilibre général de l'activité des génériqueurs et en conséquence sur le coût global socialisé ;
 - les pays dans lesquels les prix des médicaments génériques sont les plus faibles sont ceux qui procèdent à leur achat par des appels d'offre publics ou par les dispensateurs ;
 - la France se situe dans une position moyenne pour les prix des médicaments génériques délivrés, ce qui peut signifier à la fois que des marges de manœuvres de baisse existent encore mais qu'elles réinterrogent la totalité de l'économie du médicament : niveau de prix des princeps, emplois industriels, réalité de l'innovation et économie générale des officines, diversité de l'offre générique (cf infra) ;
 - néanmoins, un régime de prix administrés n'est pas incompatible avec une baisse régulière du prix des médicaments génériques. Sur certaines molécules, la baisse des prix peut même être très conséquente comme le montre par exemple la baisse du prix de l'oméprazole de 76 % entre février 2004 et mars 2010 ou celle de la pravastatine de 77 % entre juillet 2006 et mars 2012 ;
 - par ailleurs, le développement des génériques influence la stratégie commerciale des fabricants de princeps qui peuvent aligner le prix de leur produit sur celui du générique ;
 - mais la régulation par les prix est beaucoup plus lente, donc plus coûteuse pour les assureurs obligatoires et complémentaires et ne touche que les flux de nouveaux médicaments sans jamais réévaluer le prix du « stock ». In fine, le régime administré de prix, et c'est ici non le moindre des paradoxes, laisse à la pression concurrentielle le soin d'organiser la pression à la baisse des prix.

1.2. Une croissance soutenue mais fragile

- [91] La politique mise en œuvre par les pouvoirs publics a permis un développement soutenu du marché des médicaments génériques. En effet ils représentent aujourd'hui une boîte remboursable vendue sur quatre contre une boîte sur vingt en 2000. Mais cette croissance continue du marché depuis 2000 marque aujourd'hui le pas. En 2011, pour la première fois, l'évolution du marché est négative.
- [92] En outre, la politique mise en place, pour volontariste qu'elle soit, n'a jamais permis à la France de rattraper son retard vis-à-vis de ses voisins européens. En Allemagne et au Royaume Uni, les médicaments génériques représentent en effet plus d'une boîte remboursable sur deux.

1.2.1. Le droit de substitution est un puissant catalyseur du développement du médicament générique

- [93] Contrairement à de nombreux pays européens voisins qui ont combiné différentes mesures incitatives, portant sur l'ensemble des acteurs du système de santé, la politique du médicament générique en France repose essentiellement sur un acteur, le pharmacien, même si les prescripteurs et les patients n'ont pas été totalement oubliés.

1.2.1.1. Les outils mis en œuvre vis-à-vis des prescripteurs et des patients ont été peu efficaces

- [94] Le principal outil à l'égard des médecins a consisté à encourager la prescription au sein du répertoire des génériques. Des accords ont été négociés dès juin 2002 entre la CNAMTS et les syndicats de médecins revalorisant la consultation en contrepartie d'un engagement à rédiger 25 % des ordonnances en dénomination commune internationale (DCI) dont l'un des avantages est de faciliter la délivrance de médicaments génériques. Par la suite, de nouveaux engagements de maîtrise médicalisée ont été pris par les médecins libéraux en 2005 puis en 2006 à prescrire davantage dans le cadre du répertoire. Enfin, le contrat d'application des pratiques individuelles (CAPI) mis en place lors de la LFSS 2008 prévoyait également des objectifs quantifiés en faveur de la prescription dans le répertoire de certains médicaments (antibiotiques, inhibiteurs de la pompe à protons, statines, antihypertenseurs et antidépresseurs).
- [95] Vis-à-vis des patients, l'outil d'incitation à l'acceptation des médicaments génériques est le dispositif de « tiers payant contre génériques ». Mis en place en 2006 dans le cadre d'un accord conventionnel, il permet aux pharmaciens de refuser à un patient l'avance des frais liés à l'achat de ses médicaments (tiers payant) s'il s'oppose à la substitution sans raison médicale. D'abord expérimenté dans quelques départements, la loi de financement de la sécurité sociale pour 2007¹³ a ouvert la possibilité de son extension à tous les départements n'atteignant pas le taux conventionnel de substitution.
- [96] Ces diverses incitations ont eu un impact relativement faible sur le développement du marché des médicaments génériques.
- [97] D'une part, si la prescription en dénomination commune internationale (DCI) a progressé, elle n'a pas atteint les objectifs fixés. Elle est passée de 4,2 % en 2002 à 12 % en 2012, loin des 25 % ciblés conventionnellement en contrepartie de l'augmentation de la consultation en 2002. Le législateur a néanmoins introduit de nouvelles dispositions en 2009¹⁴ destinées à rendre obligatoire la prescription en dénomination commune pour les spécialités disposant d'un équivalent générique. Cette obligation pourtant légale n'a pas eu à ce jour plus d'impact, puisque le taux de prescription en DCI au sein du répertoire n'a pas évolué entre 2006 et 2012 restant aux alentours de 25 %¹⁵. Il est à noter en outre que la France est très en retard par rapport à ses voisins européens. Ainsi, à titre de comparaison, la prescription en DCI représente 80 % des prescriptions au Royaume Uni.
- [98] D'autre part, les engagements pris conventionnellement ou dans le cadre des CAPI de prescrire dans le répertoire ne sont pas globalement respectés (cf. infra). A titre d'exemple, la part de prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans le répertoire a même diminué de 71 % en 2006 à 63 % en 2009. Le recul du taux de prescription dans le répertoire démontre ainsi la relative inefficacité de ces accords avec les prescripteurs. Enfin, le CAPI était un contrat individuel et volontaire qui ne concernait à cette époque qu'une partie des médecins.
- [99] Si ces différents accords ont permis à l'assurance maladie de s'assurer au moins les premières années la neutralité bienveillante des médecins, ils n'ont pas réussi à faire de ces acteurs un promoteur actif du développement des médicaments génériques.

¹³ L'article 56 de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2007 (lfss 2007) a introduit à l'article L162-16-7 du code de la Sécurité sociale une disposition qui conditionne la dispense d'avance de frais par le patient à son acceptation de se voir délivrer un médicament générique.

¹⁴ Article 50 de la loi n° 2008-1330 du 17 décembre 2008 de financement de la sécurité sociale pour 2009

¹⁵ Source : Mutualité Française - Point de repère hiver 2012.

[100] Concernant le dispositif « tiers payant contre génériques », seuls quelques départements précurseurs comme les Alpes Maritimes et la Loire Atlantique se sont attachés à mettre en oeuvre le dispositif sur le terrain¹⁶. La CNAMTS n'a étendu le dispositif qu'à l'été 2012 (cf infra).

[101] Le relatif échec des incitations à destination des médecins et des patients a conduit les pouvoirs publics à s'appuyer essentiellement sur les pharmaciens.

1.2.1.2. Le droit de substitution est le principal levier de la politique du médicament générique

[102] Les pharmaciens sont devenus les principaux acteurs de diffusion du médicament générique, grâce au droit de substitution qui leur a été accordé en 1999.

[103] Créé par la loi du 23 décembre 1998¹⁷, le droit de substitution autorise les pharmaciens à délivrer un autre médicament que celui qui a été prescrit par le médecin dans le cadre exclusif du répertoire des groupes génériques de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Les pharmaciens ne sont autorisés à exercer ce droit que sous certaines conditions :

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

[104] En accordant aux pharmaciens le droit de substituer, les pouvoirs publics ont fait de ces acteurs les principaux promoteurs et les principaux bénéficiaires du développement des médicaments génériques. En effet, en échange de cette mission, les pharmaciens ont bénéficié d'un très fort intéressement financier. Comme l'analysait le rapport de l'IGAS sur les pharmacies d'officine¹⁸, la réforme du mode de rémunération officinal de 1999 a introduit la règle d'une marge pour les médicaments génériques alignée sur celle des princeps « afin de favoriser la substitution ». Cette dernière dont la réalisation demande un travail d'explication particulier des pharmaciens, justifie des incitations financières importantes qui ont généré une forte mobilisation du réseau officinal en faveur des médicaments génériques :

- l'alignement de la marge du médicament générique sur celle du princeps (MG=MP) alors que le médicament générique contient moins de « valeur » que le médicament princeps ;
- la possibilité pour les pharmaciens d'officine de bénéficier de remises sur achat sur les médicaments génériques (17 % maximum du PFHT) très supérieures à celles des princeps (2,5 % du PFHT).

¹⁶ Le dispositif « tiers-payant contre génériques » n'a pas été généralisé d'emblée malgré les dispositions de la LFSS 2007. Il s'est d'abord appliqué à 22 départements, avant de s'étendre très progressivement aux départements dont le taux de pénétration des génériques restait très éloigné de l'objectif national.

¹⁷ Le droit de substitution a été accordé aux pharmaciens par la loi du 23 décembre 1998 de financement de la Sécurité sociale pour 1999 (article 29). Il est défini dans l'article L5125-23 du Code de la santé publique.

¹⁸ Rapport IGAS N°RM2011-090P, Pharmacies d'officine : rémunération, missions, réseau ; Pierre-Louis BRAS, Abdelkrim KIOUR, Bruno MAQUART, et Alain MORIN

[105] Par ailleurs, lorsque le taux de substitution est insuffisant, les pouvoirs publics peuvent également avoir recours au tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) depuis 2003. Calculé à partir du prix moyen des médicaments génériques, il fixe un tarif unique qui sert de base de remboursement à l'ensemble des médicaments appartenant à un même groupe médicament générique. Souvent présenté comme une « variable d'ajustement », la mise en place d'un TFR permet à l'assurance maladie de faire des économies immédiates et de répartir la charge de l'économie entre tous les acteurs (industriels, distributeurs et pharmaciens). D'une part, dans une telle hypothèse les pharmaciens perdent la marge préférentielle dont ils bénéficient lorsqu'ils délivrent un médicament générique de ce groupe. D'autre part, le TFR incite les laboratoires à rechercher l'alignement des prix des princeps sur le TFR. Plusieurs vagues de TFR ont été appliquées au fil de l'eau en 2003, 2005 et 2007 lorsque les taux de substitution étaient inférieurs aux objectifs conventionnels.

1.2.2. Le droit de substitution a favorisé la croissance du marché et généré des économies importantes

[106] La politique de substitution au sein du répertoire a permis un développement rapide, en une décennie, des médicaments génériques. Ils représentent aujourd'hui 13 % en valeur¹⁹ et 24 % en volume²⁰ du marché des médicaments remboursables, et ils ont généré en 2011 2Mds€ d'économies pour l'ensemble des assureurs obligatoire et complémentaires.

1.2.2.1. Une forte croissance du taux de pénétration atteignant 82 % en 2008

[107] Plusieurs accords conventionnels entre l'union nationale des caisses d'assurance maladie, (UNCAM) et les syndicats de pharmaciens ont fixé des objectifs progressivement de plus en plus élevés de taux de substitution (appelé également taux de pénétration)²¹.

[108] Ainsi, l'UNCAM et les trois organisations syndicales représentatives des pharmaciens (FSPF, USPO et UNPF²²) ont conclu le 6 janvier 2006 un accord d'objectif de délivrance de spécialités génériques. Cet accord fixait un objectif de taux de substitution dans le répertoire à 70 % (en volume) à fin 2006. L'avenant de janvier 2007 a porté cet objectif à 75 %. Les pharmaciens entendaient ainsi se protéger contre la généralisation des TFR à l'ensemble du répertoire des groupes génériques. Dès juillet 2007, un deuxième avenant à cet accord a été signé fixant un objectif à fin 2007 à 80 %, qui a été porté à 82,9 % en 2008, avant de retomber à 82 % en 2009 puis à 80 % en 2010 et 2011.

¹⁹ Soit 2,6Mds€ sur un marché remboursable des médicaments vendus en officine de 21 Mds€

²⁰ Soit une boîte de médicaments remboursée sur quatre.

²¹ Le taux de substitution constitue le rapport entre le nombre, en volume, des médicaments princeps qui ont été substitués par un médicament générique et le nombre total des médicaments princeps inscrits au répertoire. Ce taux est aussi appelé taux de pénétration du médicament générique au sein du répertoire, et correspond donc également à la part des médicaments génériques au regard de celle des princeps au sein du répertoire.

²² Fédération des syndicats pharmaceutiques de France, Union syndicale des pharmaciens d'officines, Union nationale des pharmacies de France

[109] Ces objectifs de substitution ont été atteints voire dépassés jusqu'en 2009 comme le montre le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Evolution du taux de substitution des médicaments génériques

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Répertoire en vigueur à fin...	Juin 2004	Juin 2005	Juin 2006	Juin 2007	Juin 2008	Juin 2009	Juin 2010
Date d'observation de l'objectif	Au 31 déc.						
Objectif de substitution conventionnel	n.d.	n.d.	70,0 %	80,0 %	82,9 %	82,0 %	80,0 %
Part des médicaments génériques dans le répertoire	59,6 %	61,9 %	70,0 %	81,7 %	82,0 %	77,2 %	75,9 %
Part du répertoire dans le marché global	13,8 %	16 %	21,5 %	22,4 %	22,0 %	22,6 %	23,9 %
Part des médicaments génériques dans le marché global	8,7 %	10,2 %	14,5 %	17,1 %	18,0 %	17,8 %	18,7 %

Source : CNAMTS (régime général, France métropolitaine, hors sections locales mutualistes)

[110] De 2004 à 2008, le taux de substitution dans le répertoire n'a cessé de progresser, passant de 59,6 % à 82 %, ce qui plaçait enfin la France au niveau de ses voisins européens. Depuis 2008, il s'est stabilisé à un niveau proche de 80 %. Il connaît même un certain essoufflement (*cf. infra*) puisqu'il a perdu 6 points passant de 82 % à 76 % fin 2010.

[111] Parallèlement, la part du répertoire des génériques dans le marché global des médicaments connaît une augmentation continue puisqu'elle représente aujourd'hui 24 % contre 14 % en 2004.

1.2.2.2. Les économies générées ont été significatives

[112] Au cours des dix dernières années, la politique mise en œuvre a obtenu des résultats conséquents et le marché des médicaments génériques a connu une forte croissance tant en valeur qu'en volume.

[113] En valeur, alors qu'il représentait moins de 2 % du marché remboursable en 1997, plaçant la France à l'avant dernier rang des pays de l'OCDE, il occupe 13 %²³ du marché remboursable en décembre 2011. Ainsi, entre 2003 et 2010, il a progressé en France à un taux de croissance annuel moyen d'environ 17 % en valeur sous le triple effet de l'extension du répertoire, de la pénétration des médicaments génériques dans le répertoire et de la diffusion du répertoire dans le marché. Le marché des médicaments génériques est ainsi passé de 1,6Mds€ en 2003 à 2,6 Mds€ sur un marché pharmaceutique remboursable de 21,5 Mds€ en 2010⁴.

[114] En volume, le médicament générique représente aujourd'hui 23,85 % du marché remboursable, soit près d'une boîte de médicaments remboursée sur quatre contre une boîte sur vingt en 2000²⁵.

²³ 13,5 % sur l'ensemble du marché remboursable (régime obligatoire et assureurs complémentaires) Source : GERS et 18,7 % sur le seul marché remboursable par l'assurance maladie (régime général)

²⁴ Il s'agit du marché remboursable hors rétrocession hospitalière et préparation magistrale - Source CNAMTS – point d'information du 29 septembre 2011

²⁵ Programme Qualité Efficience (PQE) Maladie - LFSS 2012.

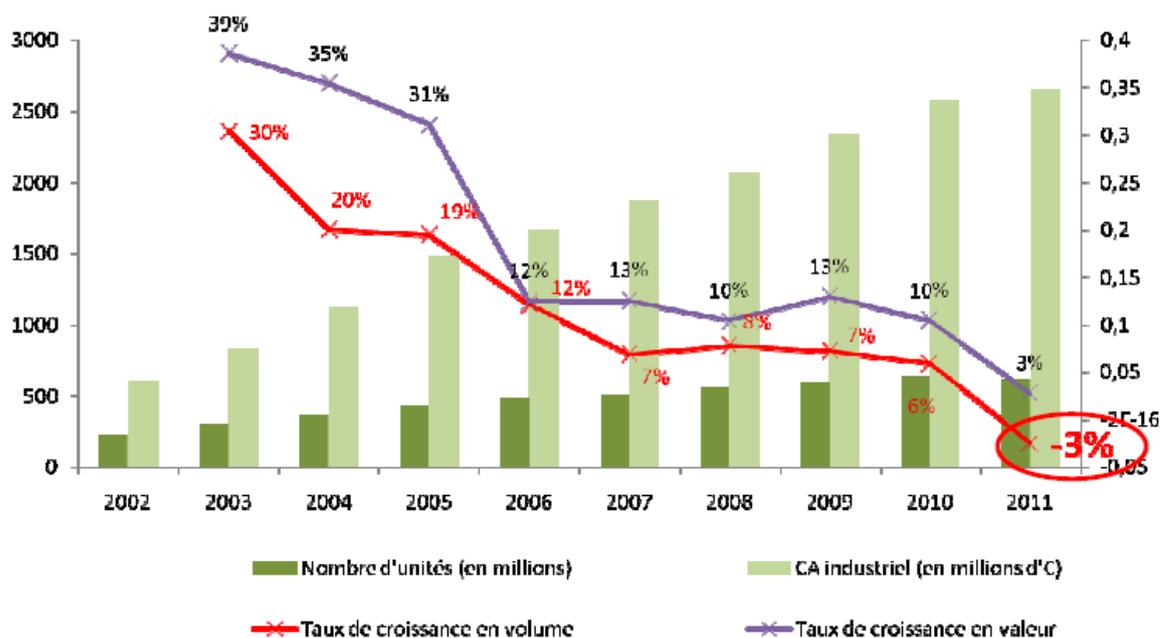
[115] Cette croissance du marché des médicaments génériques a permis de réaliser des économies importantes. Selon le GEMME, pour la seule année 2010, les médicaments génériques ont permis d'économiser 2Mds€, grâce notamment à la générotation de médicaments au potentiel très important tels que le Plavix® (163M€ d'économies), dont 1,3Mds€ pour l'assurance maladie²⁶ (la CNAMTS estime l'économie pour 2011 à 1,4Mds €).

[116] Sur la période 2002 -2011, la substitution des médicaments génériques a été la source de plus de 7Mds€ d'économie pour l'assurance maladie²⁷. Ces économies, croissantes avec le taux de pénétration, proviennent essentiellement de la décote de prix qui leur est appliquée. A ces économies directes s'ajoutent celles réalisées suite à la baisse de prix appliquée aux princeps dès lors que des médicaments génériques sont commercialisés. Depuis le 1er janvier 2012, cette baisse de prix du princeps est de 20 %²⁸.

1.2.3. Le marché des médicaments génériques connaît un premier recul en 2011

[117] Si le marché des médicaments génériques est dynamique depuis une décennie, il connaît néanmoins en 2011 un ralentissement marqué de sa croissance. Celle-ci perd en valeur, en 2011, 7 points passant de +10 % en 2010 à +3 % en 2011. Enfin, le taux de croissance en volume est négatif pour la première fois, avec un taux de -3 % en 2011 contre +6 % en 2010.

Tableau 2 : Evolution du marché des médicaments génériques entre 2002 et 2011



Source : Gemme

[118] Cette baisse de croissance résulte de deux facteurs : la baisse tendancielle du taux de substitution et le phénomène d'érosion de la prescription dans le répertoire.

²⁶ Montant calculé par rapport au coût des médicaments princeps- Source : CNAMTS – dépenses de médicaments en 2010 – Point d'information du 29 septembre 2011.

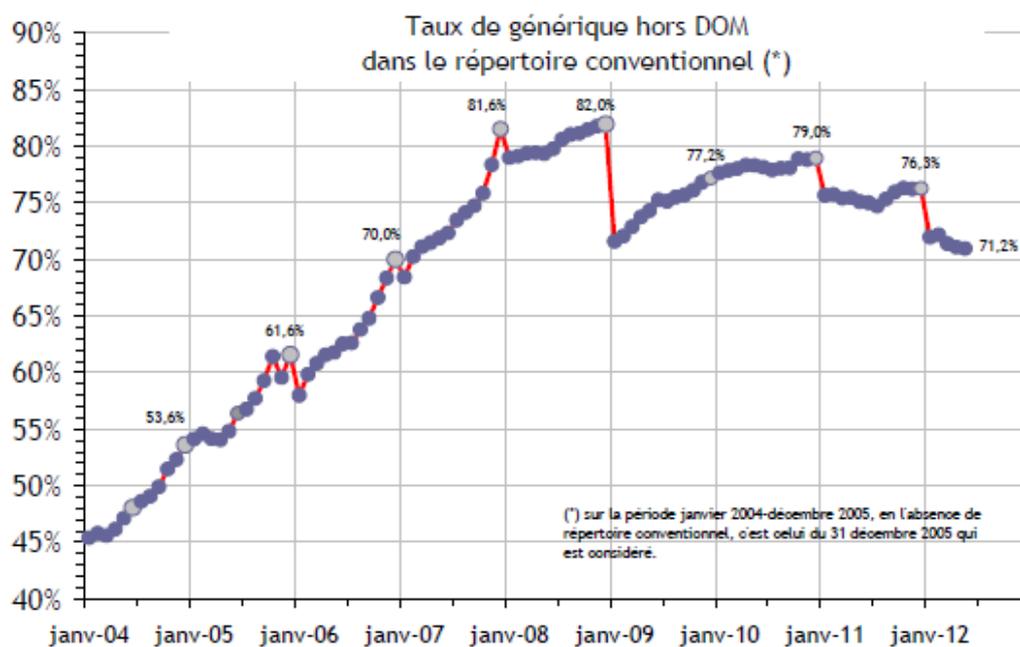
²⁷ Rapport à la commission des comptes de la sécurité sociale de juillet 2011.

²⁸ Précédemment la décote du princeps était de 15 %.

1.2.3.1. Le taux de substitution est en forte baisse, perdant 10 points entre 2008 et 2012

[119] Alors qu'il atteignait 82 % en 2008, le taux de substitution est en avril 2012 de 72 % selon l'assurance maladie. Cette baisse de 10 points de taux de substitution a un impact lourd en termes de perte d'économies pour l'assurance maladie. Cette dernière estimant qu'un point de taux de substitution permet 14M€ d'économies, la chute du taux de substitution a entraîné une perte d'économies potentielles pour l'assurance maladie de 294M€²⁹ sur 3 ans entre fin 2008 et fin 2011, à laquelle s'ajoute les pertes d'économies pour les assureurs complémentaires d'à peu près le même montant.

Tableau 3 : Evolution du taux de substitution entre 2004 et 2012



Source : CNAMTS

[120] Plusieurs raisons peuvent expliquer cette baisse :

- l'élargissement croissant du répertoire à de nouvelles molécules (256 molécules dans le répertoire en juillet 2012 dont 50 nouvelles en 2009 et 2010) abaisse mécaniquement le taux de pénétration des génériques en raison des délais de montée en charge de la substitution ;
- les réticences de plus en plus importantes des patients vis-à-vis de certains médicaments génériques suite aux débats récents sur leur efficacité et leur sécurité, dans un contexte plus global de méfiance vis-à-vis des médicaments ;
- le développement de la mention « non substituable » (NS) sur les ordonnances.

[121] Sur ce dernier point, deux enquêtes aux résultats contradictoires ont été menées par le GEMME et la CNAMTS.

²⁹ Sur la base d'un taux de 82 % qui aurait été maintenu de 2008 à 2011 : la baisse de 5 points en 2009 du taux de substitution entraîne une perte de 70M€, de 6 points en 2010 pour 84M€ et de 10 points fin 2011 pour 140M€.

- [122] L'enquête du GEMME, purement déclarative et menée auprès de 200 médecins, aboutit à un taux de « non substituable » de 22 %. Pour la CNAMTS³⁰ qui a examiné 12 000 ordonnances et 23 000 lignes de produits, le taux de « non substituable » est à 4,8 %. Elle en conclut qu'il ne s'agit donc pas « d'une pratique significative ». Elle relève néanmoins d'importantes disparités régionales. Alors que les Pays-de-Loire et la Bretagne enregistrent un taux de NS de respectivement 1,4 % et 1,5 %, ce taux s'établit à 8,3 % en Basse Normandie.
- [123] Quel que soit son niveau, la mission constate que la croissance de la mention « non substituable » est le reflet d'un phénomène de suspicion des patients et d'interrogations, voire d'opposition de la part des médecins.
- [124] Afin de lutter contre l'érosion récente du taux de substitution, l'assurance maladie a relancé et généralisé le dispositif « tiers payant contre génériques ». L'avenant 6 à la convention pharmaceutique signé le 4 avril 2012 prévoit d'en durcir l'application en la généralisant à l'ensemble des départements, selon les modalités développées notamment par la caisse primaire d'assurance maladie de la Loire Atlantique (CPAM 44) et notamment la possibilité de déconventionnement d'officines pour atteinte insuffisante de résultats.

L'expérience de la CPAM de Loire Atlantique et sa généralisation à l'été 2012

La CPAM, constatant en 2009 que son taux de substitution s'était dégradé à 75 % alors que l'objectif conventionnel était alors de 80 %, a signé un accord départemental avec les représentants des syndicats de pharmaciens pour mettre en place un dispositif réellement contraignant. Ce dispositif prévoit l'application stricte des textes, c'est à dire le retour à la feuille de soins papier sans bénéfice du tiers payant pour tout assuré qui refuse les médicaments génériques, y compris les assurés CMU ou les patients en ALD. A cela s'est ajouté un contrôle du dispositif pour chaque officine et la possibilité pour l'assurance maladie de rejeter la facturation tiers payant d'une pharmacie qui n'appliquerait pas le dispositif.

Les résultats obtenus ont été très probants. Ainsi le taux de pénétration dans le département est passé de 75 % à 95 %, soit +20 points en 2 ans.

La généralisation du dispositif « tiers payant contre génériques » se met en place progressivement dans l'ensemble des départements depuis fin juillet 2012 avec l'objectif d'atteindre 85% de taux de substitution.

- [128] Toutefois, la mission souligne que l'assurance maladie, aurait dû préalablement informer les assurés sociaux de cette nouvelle réglementation par le biais d'une campagne grand public à vocation pédagogique et clarifier auprès des pharmaciens les règles exactes du dispositif, notamment les exceptions à son application. A titre d'exemple, la mention « non substituable » peut être considérée selon les CPAM comme une exception ou non au dispositif « tiers payant contre génériques ».
- [129] Par ailleurs, la mission a pu constater que certains fabricants de médicaments princeps alignent le prix de leur produit sur celui du générique, rendant difficilement acceptable et compréhensible ce dispositif par les patients.

³⁰ Cette étude maison a été faite sur 19 000 ordonnances venant de 800 pharmacies dans 100 CPAM. 12 000 ordonnances contenaient un médicament au moins appartenant au répertoire des génériques. Sur 46 000 lignes de produits, près de 23 000 étaient dans le répertoire. Sur les 12 000 prescriptions, le taux d'ordonnance ayant au moins une fois la mention NS est de 4.8 %. Le taux de mention "non substituable" à la ligne de produit, s'élève à 4,2 % seulement sur les ordonnances analysées. 2,6 % des ordonnances, comportant plusieurs produits dans le répertoire, présentent systématiquement la mention NS sur chacune des lignes de produit, soit 0,8 % de l'échantillon total des ordonnances.

1.2.3.2. La prescription hors répertoire, une caractéristique française qui impacte négativement la pénétration du médicament générique

- [130] La substitution par le pharmacien est au cœur de la politique menée par la CNAMTS pour développer le marché du médicament générique. Mais celle-ci n'est évidemment possible qu'au sein du répertoire. Or l'assurance maladie n'est pas intervenue avec suffisamment de vigueur pour inciter les médecins à prescrire en son sein.
- [131] De plus la France se caractérise par un fort « effet de structure », c'est-à-dire une tendance très ancrée des médecins au report des prescriptions sur les produits les plus récents et les plus chers, au détriment des médicaments du répertoire.
- [132] Les statines et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) constituent des exemples emblématiques de l'érosion de la prescription dans le répertoire. La prescription des statines génériquées a en effet baissé en moyenne chaque année, entre 2007 et 2011, de -1,9 %. Ainsi, en 2011, 39 % des statines prescrites en France sont des molécules génériquées contre 96 % en Allemagne et 73 % en Finlande et au Royaume Uni³¹.
- [133] Quant aux IPP, la prescription dans le répertoire, 89 % en France, est également très inférieure à tous les pays voisins qui dépassent les 97 % voire atteignent les 100 %.

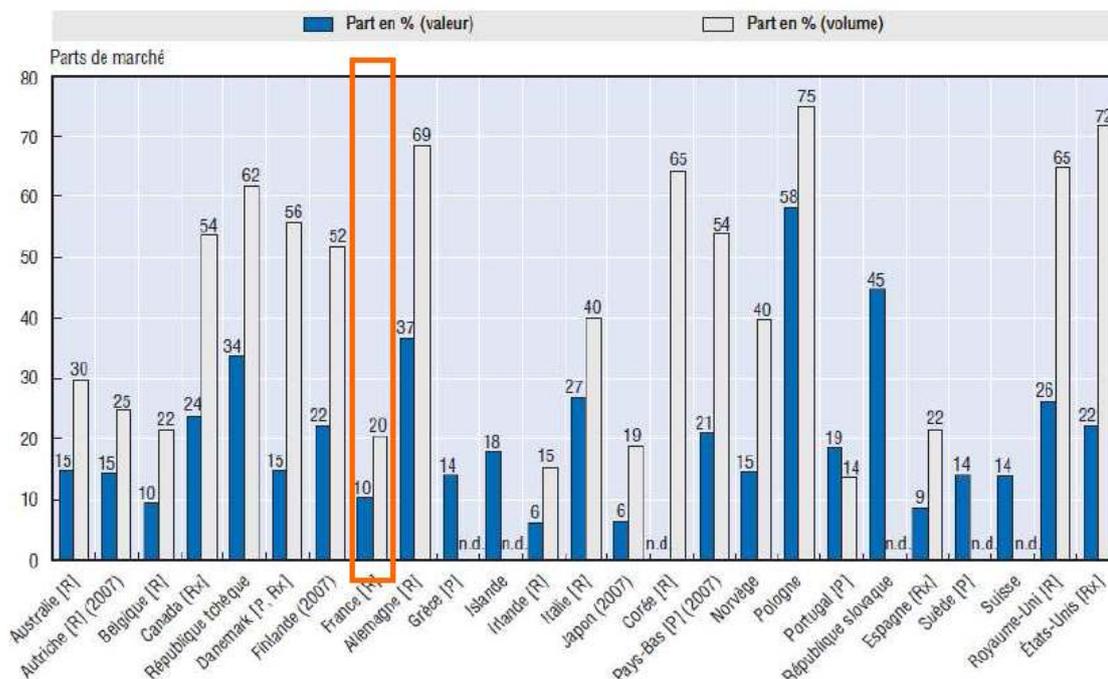
1.2.4. Le marché français des médicaments génériques reste largement inférieur à celui de ses voisins

- [134] En France, les médicaments génériques représentent seulement 13 % du marché en valeur alors qu'ils sont entre 20 % et 24 % aux Pays- Bas, en Allemagne et au Royaume Uni. En volume, ils représentent 24 % du marché, ce taux dépasse les 60 % en Allemagne et au Royaume Uni. Les spécialités dispensées dans ces différents pays sont identiques à celles dispensées en France et ne posent aucun problème d'acceptation. Mais contrairement à la France, dans ces différents pays, les médecins ont activement pris part au développement des médicaments génériques, ils en sont même souvent les promoteurs et parfois même une part de leur rémunération en dépend.

³¹ CNAMTS – Rapport des « produits et charges » 2013.

Tableau 4 : Part de marché des médicaments génériques en Europe en 2008

Proportion of generic drugs in 2008



Source : CNAMTS

[135] A l'évidence, si de nombreuses mesures ont été prises en faveur des médicaments génériques de nombreux freins spécifiques à la France persistent et doivent être analysés. La levée de ces freins est un enjeu majeur, d'autant plus que les marges de progrès sont incontestables et significatives.

1.3. La dynamique du médicament générique se heurte à des freins structurels

[136] Les freins au développement du médicament générique ont pour origine tant l'étrécissement du répertoire que le poids des primo-prescriptions hospitalières mais également les stratégies de contournement des laboratoires. A ces éléments s'ajoutent les inquiétudes diffuses mais réelles sur la qualité supposée des médicaments génériques comparativement à celle des princeps, que certaines prises de positions favorisent en l'absence d'une information claire et suffisante de la population.

1.3.1. L'étroitesse du répertoire

[137] En France, les médicaments génériques sont inscrits par l'ANSM au répertoire des groupes génériques (cf. *supra*). D'autres pays européens disposent d'un répertoire formel (le Danemark et la Suède) ou d'un système similaire comme l'Allemagne et les Pays-Bas, où les médicaments génériques sont classés dans des groupes de médicaments d'« équivalence thérapeutique » (dits « jumbo groups » en Allemagne). Si les périmètres de ces différents répertoires ne sont pas totalement comparables, le répertoire français est néanmoins caractérisé par son étroitesse puisqu'un groupe générique n'est constitué que par une molécule, un dosage, une forme pharmaceutique. La diffusion des médicaments génériques peut être par conséquent plus large dans certains pays voisins, qui prennent comme base de remboursement le ou les prix les plus bas dans une classe thérapeutique générant ainsi des économies plus importantes.

1.3.2. Le poids des primo prescriptions hospitalières

[138] En tant que primo-prescripteurs, les spécialistes hospitaliers initient certains traitements qui peuvent être ensuite prolongés et renouvelés par les médecins traitants. Cette position est un réel enjeu pour les laboratoires de princeps car cette prescription de médicaments à l'hôpital a une influence directe sur les comportements de consommation et de prescriptions en ville.

[139] Or la mission a pu constater une tendance des spécialistes hospitaliers à prescrire des médicaments princeps hors répertoire. En effet, les modalités d'achat des médicaments par les établissements de santé (appels d'offre) et les méthodes de commercialisation des laboratoires ont pour conséquence l'achat par les établissements de santé de médicaments princeps récemment brevetés et donc non généricables. Les laboratoires de princeps proposant parfois des prix plus compétitifs que les génériqueurs, ce sont leurs molécules qui seront choisies de manière tout à fait efficiente en terme financier pour l'économie de l'hôpital. Chaque acteur y trouve ainsi un intérêt bien compris. L'établissement de santé préserve son budget et les laboratoires pharmaceutiques quant à eux démarchent le corps médical dans les établissements de santé, ce qui leur permet de peser sur la primo prescription et indirectement sur les prescriptions de renouvellement des médecins traitants.

[140] Cette pratique de « prix prédateur » mise en oeuvre par les laboratoires de princeps pour exclure les génériqueurs du marché des hôpitaux et influencer ainsi la primo prescription a d'ailleurs déjà fait l'objet de condamnation. Ainsi, en avril 2007, le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) a été condamné par le conseil de la concurrence³² pour avoir pratiqué à l'hôpital des prix inférieurs à ses coûts moyens variables pour deux médicaments princeps afin d'empêcher un laboratoire génériqueur de se positionner sur les marchés hospitaliers concernés. Une fois le génériqueur exclu du marché, le laboratoire a relevé ses prix afin de compenser les pertes subies.

[141] Par ailleurs, les pharmaciens d'officine hésitent davantage à pratiquer leur droit de substitution lorsqu'il s'agit de prescriptions hospitalières. Ainsi, en 2011, le taux de substitution pour les prescriptions hospitalières est de 68 % contre 72 % pour celles émanant des médecins de ville³³.

[142] En outre, le coût de ces primo prescriptions hospitalières est important pour l'assurance maladie. En effet, la CNAMTS a évalué que les prescriptions hospitalières représentent en 2009 moins d'un quart des dépenses de médicaments délivrés en officine mais qu'elles représentent la majeure partie de la croissance de ces dépenses (217M€ sur 312M€ soit près de 70 %). Les prescriptions hospitalières ont augmenté de +6,9 % en 2009, contre +0,8 % pour les prescriptions de médecins traitants.

³² Décision 07-D-09 du 14 mars 2007, relative à des pratiques mise en oeuvre par le laboratoire GSK en France.

³³ Rapports Charges et produits 2013 - CNAMTS

1.3.3. Des prises de position qui ont jeté un trouble

- [143] Le médicament générique fait l'objet depuis de nombreuses années de rumeurs, qui s'apparentent parfois à un véritable dénigrement, véhiculées par des articles dans la presse grand public. De nombreuses informations péjoratives circulent également sur internet.
- [144] La caractéristique des articles dont il est question réside dans son absence de référence à des articles scientifiques validés par la communauté scientifique et l'amalgame de faits ou d'anecdotes qui ne permet pas de tirer une conclusion rationnelle.
- [145] Est ainsi mise en cause régulièrement l'efficacité des médicaments génériques dont les effets thérapeutiques sont décrits comme inférieurs à ceux des médicaments princeps. De surcroît, des doutes sont exprimés sur le risque accru d'incidents qu'ils provoqueraient au niveau de leur tolérance chez les patients.
- [146] Les éléments d'information dont il est question n'ont pas véritablement abouti au sein de l'opinion publique à la création d'un consensus contre les médicaments génériques mais ils ont tout de même eu pour résultat d'installer durablement dans l'opinion un sentiment de doute et de suspicion à l'endroit des médicaments génériques.
- [147] Il faut noter que ces polémiques ne circulent pas que dans l'opinion publique mais elles ébranlent également les professionnels.
- [148] Ainsi, une étude réalisée par interview entre mars et avril 2012³⁴ dans le cadre d'un sondage auprès de 300 médecins, 300 pharmaciens et 500 patients montre que 89 % des pharmaciens et 75 % des patients estiment que les médicaments génériques respectent les mêmes exigences de qualité que les princeps mais seulement 43 % des médecins estiment que les exigences requises sont les mêmes pour les médicaments génériques que pour les princeps.
- [149] Il s'avère également qu'une image de médicament « low cost » est accolée aux médicaments génériques qui sont perçus comme des produits dont la formulation galénique est moins élaborée que pour les princeps.
- [150] Enfin, dans certaines catégories de la population, l'amalgame est tel que les médicaments génériques sont parfois assimilés aux médicaments contrefaits.
- [151] Dans ce contexte, un rapport de l'académie de médecine intitulé « la place des génériques dans la prescription » adopté dans sa séance du 14 février 2012 a rencontré un large écho dans la presse.
- [152] La presse tant professionnelle que grand public s'est livrée à une exégèse de ce rapport confinant parfois à une instrumentalisation.
- [153] La tonalité générale des articles parus a été considérée comme péjorative pour le médicament générique et le rapport de l'académie de médecine a été interprété comme prenant position en défaveur du médicament générique.
- [154] Des articles ont affirmé que ce rapport jetait le discrédit sur les procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments génériques, qu'il remettait en question la substituabilité des médicaments génériques avec leurs princeps ou qu'il confirmait les risques générés par cette catégorie de médicaments.

³⁴ Observatoire de la qualité de la prise en charge en ville initié par Sanofi/Zentiva avec IPSOS Healthcare

- [155] La mission a pris connaissance de ce rapport et eu un entretien avec son rapporteur³⁵.
- [156] En réalité le rapport de l'académie est beaucoup plus mesuré que ne le font apparaître les prises de position qu'il a suscitées même si il comporte des affirmations non étayées sur le plan scientifique voire même des approximations contestables. Ceci aboutit à ce que la tonalité générale de ce rapport apparaît négative à l'endroit du médicament générique.
- [157] Il se termine pourtant par des recommandations dont la première est assez explicite :
- [158] « Promouvoir par une pédagogie appropriée s'adressant aux patients comme aux médecins et aux pharmaciens la prescription et la délivrance de médicaments génériques.... »
- [159] Dans un avis sur les médicaments génériques³⁶, l'académie nationale de pharmacie a souhaité « replacer le médicament générique dans une perspective d'évolution positive du médicament ». Elle rappelle que « le médicament générique répond à tous les critères de qualité » et que « la substitution doit être encouragée ». Elle formule un certain nombre de recommandations consistant pour le malade à se fournir chez le pharmacien qui le connaît, pour le fabricant « de limiter les différences d'aspect par rapport au médicament princeps et d'indiquer très lisiblement le nom de la DCI sur le conditionnement extérieur » et elle souligne « le rôle essentiel du dossier pharmaceutique ».
- [160] En résumé, les polémiques qui ont été rapportées dans la presse, dont celles suscitées par le rapport de l'académie de médecine, démontrent probablement que les campagnes incitant à l'utilisation des médicaments génériques n'ont pas été précédées et accompagnées par une information suffisante des acteurs du système de soins sur ce type de médicaments.
- [161] Les informations données au public et parfois aux professionnels ont été volontairement, dans un but de communication accessible à tous, conçues sous forme de messages simplifiés et rassurants. Cette simplification excessive a amené certaines institutions à affirmer des contre vérités (l'affirmation du fait que le médicament générique est la copie conforme du princeps en est l'illustration la plus caricaturale). La découverte par le public du caractère erroné de certaines informations qui lui ont été assénées l'a amené à douter de l'ensemble des informations reçues sur le médicament générique.
- [162] Cette stratégie apparaît d'autant plus paradoxale que les modifications apportées aux médicaments génériques par rapport aux princeps ont souvent résulté des progrès techniques opérés dans la dizaine ou la quinzaine d'années qui séparent le lancement d'un princeps de celui de son générique.

1.3.4. Les stratégies de contournement du médicament générique par l'industrie pharmaceutique

- [163] Afin de protéger leur marge, les laboratoires pharmaceutiques qui exploitent les médicaments princeps peuvent mettre en oeuvre des stratégies de contournement pour lutter contre le développement des médicaments génériques.

³⁵ Professeur Charles Joël Menkès

³⁶ Académie nationale de pharmacie, avis et recommandations médicaments génériques, du 7 mai 2012

1.3.4.1. La multiplication des brevets, les recours en justice et les pratiques anti concurrentielles

- [164] Pour contrer la pénétration des médicaments génériques sur leur marché, les laboratoires de médicaments princeps déposent une multitude de brevets secondaires peu avant l'expiration des premiers : brevets sur la molécule, sur la forme, sur les modes de traitement... « *La multiplicité des brevets, ainsi que leur échelonnement dans le temps, permettent ainsi au laboratoire de rendre plus complexe l'identification des brevets valides par les producteurs potentiels de génériques et d'allonger la période d'exclusivité couverte par les brevets* » note ainsi une note de l'institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES)³⁷.
- [165] En outre, les laboratoires de princeps ont la possibilité de demander des certificats complémentaires de protection (CCP). Selon la réglementation européenne, le CCP prend effet à l'expiration du brevet de base et prolonge le monopole d'une durée qui ne peut excéder cinq ans et confère une durée totale d'exclusivité limitée à quinze ans.
- [166] Les laboratoires pharmaceutiques ont bénéficié d'une rente, financée par la collectivité, pendant la période d'exclusivité, légitimée par l'amortissement des coûts de recherche et développement. Au-delà de cette période, les ressources financières doivent être consacrées aux réelles innovations.
- [167] Les laboratoires de princeps utilisent aussi les actions en justice. Exiger le respect d'un brevet est légitime mais dans certains cas, les laboratoires de princeps peuvent envisager d'intenter une action en justice non pas tant pour ce qu'elle peut rapporter, mais plutôt pour le signal qu'elle lance aux fabricants de génériques pour les dissuader d'entrer sur le marché. Par ailleurs, ces actions qui aboutissent rarement peuvent être à l'origine de retards dans la mise sur le marché des médicaments génériques évalués en moyenne à 4 mois par la Commission Européenne³⁸.
- [168] Enfin, des accords conçus pour évincer les concurrents du marché peuvent aussi être contraires au droit de la concurrence communautaire. Ainsi, pour la première fois, les autorités de la concurrence européennes s'apprêtent en juillet 2012 à déclencher une procédure contre plusieurs laboratoires pharmaceutiques de princeps, accusés d'avoir conclu des accords qui " visaient à empêcher l'entrée sur le marché de médicaments génériques moins onéreux, en violation des règles sur les ententes et les abus de position dominante de l'UE". La Commission estime que ces pratiques pourraient avoir retardé de deux ans l'entrée sur le marché de médicaments génériques.

1.3.4.2. Le lobbying des laboratoires de princeps à travers les visites médicales et la stratégie des leaders d'opinions.

- [169] La visite médicale des laboratoires pharmaceutiques est exclusivement orientée vers les molécules non génériques. Les laboratoires n'ont en effet aucun intérêt commercial à allouer des dépenses de promotion à des médicaments qui seront majoritairement substitués par un médicament générique au moment de la délivrance.

³⁷ N. Grandfils, V Paris, C. Sermet « Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques : quelles stratégies pour quels effets ? » - Questions d'économie de santé n°84.

³⁸ Décision de la Commission du 15 janvier 2008 portant ouverture d'une enquête sectorielle concernant le secteur pharmaceutique (notamment sur les pratiques auxquelles les entreprises peuvent avoir recours pour bloquer ou retarder la concurrence des produits génériques

[170] Au-delà de la simple visite médicale, les laboratoires de princeps ont développé une stratégie plus subtile par le biais des « leaders d'opinion ». En 2007, un rapport de l'IGAS³⁹ soulignait « le rôle majeur joué par les leaders d'opinion sur les stratégies d'influence des laboratoires ». Les laboratoires tentent ainsi d'approcher des professionnels de santé, qui en raison de leur notoriété, de leurs travaux ou de leur appartenance à une institution elle-même respectée, pourront influencer leurs pairs sans que ne puisse leur être reprochée une quelconque fin promotionnelle. Leur avis fondé sur leur autorité sera d'autant plus volontiers pris en compte.

[171] En revanche, les laboratoires génériqueurs, concentrent leurs actions commerciales sur les pharmaciens d'officine. Plusieurs stratégies commerciales peuvent être identifiées. Elles favorisent la délivrance des médicaments génériques, d'une part, mais constituent également des éléments de différenciation concurrentielle entre laboratoires :

- jusqu'en janvier 2008, les marges arrières proposées par les laboratoires génériqueurs n'étaient pas plafonnées. Depuis début janvier 2008, ces marges arrières ont été théoriquement incluses dans la remise sur achat plafonnée à 17 % mais dans les faits, d'autres prestations commerciales ont été mises en place qui s'apparentent à des marges arrières déguisées (cf. infra) ;
- les laboratoires génériqueurs développent des conditionnements attractifs destinés à faciliter la délivrance de médicaments génériques par le pharmacien. ;
- les génériqueurs peuvent également proposer des formations spécifiques aux équipes officinales et des outils d'aide à la substitution.

1.3.4.3. Un financement inutile par la collectivité de fausses innovations

[172] Lorsque le brevet d'un médicament princeps arrive à échéance, le laboratoire pharmaceutique qui le commercialise peut anticiper l'arrivée de médicaments génériques en développant de nouveaux produits de marque, très proches du produit initial et susceptibles de le remplacer, comme un isomère⁴⁰ ou un dérivé de la molécule initiale. Ces produits appelés « me too » n'ont pas le même principe actif mais ils ont le même profil pharmacologique et thérapeutique que le médicament princeps initial.

[173] Les laboratoires mettent alors en oeuvre de nouvelles campagnes de communication qui sensibilisent le médecin à ces nouveaux médicaments brevetés alors que la communication sur la spécialité prochainement généricable disparaît. Le médecin est ainsi incité à reporter sa prescription d'un médicament désormais substituable, sur un médicament de marque nouvellement breveté de la même classe thérapeutique afin d'éviter la substitution par le pharmacien. Les « me too » permettent ainsi le report d'une partie des ventes du médicament princeps vers une molécule peu différente, aux dépens des médicaments génériques.

[174] Ces stratégies industrielles pourraient être intéressantes si ces nouveaux médicaments brevetés apportaient une réelle innovation par rapport au médicament princeps devenu généricable. Mais de l'avis de la plupart des interlocuteurs que la mission a rencontrés, les « me too » sont de fausses innovations qui n'apportent aucune amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport au précédent princeps et à ses médicaments génériques.

[175] Or, ils sont admis au remboursement et donc financés par la collectivité.

³⁹

⁴⁰ Les isomères sont des composés chimiques qui ont la même formule brute, mais qui possèdent au moins une propriété physique différente. La production de molécules isomères semble de plus en plus facile et des entreprises se sont spécialisées dans ce type de recherches qu'elles effectuent pour le compte des laboratoires.

- [176] En effet, la fixation du prix d'un médicament par le CEPS « tient compte de l'ASMR par le médicament, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus et des conditions prévisibles et réelles d'utilisation ». L'ASMR qui occupe une place centrale parmi ces différents critères et le service médical rendu (SMR) qui détermine le niveau de remboursement sont évalués par la commission de transparence rattachée à la Haute autorité de santé (HAS).
- [177] Or un « me too » est à la fois un médicament efficace puisqu'il rend le même SMR que le princeps initial, et inutile puisque son ASMR est « absente ».
- [178] La commission de transparence attribue donc le plus souvent aux « me too » une ASMR V (absence de progrès thérapeutique) ou une ASMR IV (amélioration mineure). Mais dans les deux cas, cette ASMR permet au médicament d'être inscrit sur la liste des médicaments remboursés.
- [179] Cette stratégie de contournement a, par exemple, parfaitement fonctionné pour les inhibiteurs de la pompe à protons où un « me too », l'Inexium®, a été mis sur le marché en 2002 dans le but de remplacer le Mopral® (DCI : Oméprazole), dont le princeps a été génériqué en 2004. Suite à l'arrivée sur le marché du « me too » Inexium®, les médecins ont, sous l'influence des visites médicales, reporté leurs prescriptions de Mopral® vers l'Inexium®.
- [180] Si le prix de l'Inexium® avait été fixé au niveau de celui du médicament générique, cela n'aurait pas eu d'impact sur les économies pour l'assurance maladie et les complémentaires. Mais la HAS ayant attribué une ASMR IV à l'Inexium®, son prix public a été fixé par le CEPS en prenant la moyenne pondérée entre le prix du Mopral® et le prix du médicament générique.
- [181] Ainsi, pendant que le prix de l'Oméprazole passait de 30,30 € en moyenne par boîte en 2003 à 13,96 € en 2009 (soit une baisse de 54 %) grâce aux médicaments génériques, le coût d'une boîte de traitement était environ du double pour l'Inexium®.
- [182] Par conséquent, non seulement le « me too » a empêché le développement des médicaments génériques du princeps initial au détriment de l'assurance maladie qui n'a pu bénéficier de toutes les économies que cette générication laissait entrevoir, mais son prix plus élevé a entraîné des coûts supplémentaires pour les financeurs, sans plus value thérapeutique selon la HAS⁴¹.
- [183] Cette situation est plus prégnante en France en raison de la tendance des médecins à prescrire les médicaments les plus récents et les plus onéreux. Ainsi une étude de la CNAMTS⁴² démontrait qu'en outre la stratégie des « me too » bénéficie en France :
- d'une part d'un effet structure : par exemple, les IPP consommés en Espagne sont à 75 % de l'oméprazole (pour lequel il existe des médicaments génériques) alors que cette molécule ne représente que 32 % de la consommation en France ;
 - d'autre part un effet prix : le prix moyen de l'Oméprazole (Mopral® et ses génériques) est trois fois moins élevé en Espagne qu'en France. À l'opposé, l'Esoméprazole (Inexium®), qui est l'IPP le plus cher dans les cinq pays européens étudiés dans la note de la CNAMTS, représente 18 % de la consommation en France contre 3 % en Espagne et 7 % au Royaume-Uni.
- [184] En résumé, cette pratique des « me too » détourne une partie des ressources en recherche-développement des laboratoires de princeps aux dépens de vraies innovations thérapeutiques. Elle détourne de même une partie des ressources des financeurs (assurance maladie obligatoire, complémentaires et patients) vers des traitements plus coûteux sans valeur thérapeutique ajoutée par rapport aux médicaments génériques contournés. Ces ressources ne sont alors pas affectées comme elles devraient l'être au financement des vraies innovations thérapeutiques.

⁴¹ Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. Fiche de Bon Usage du Médicament, HAS, juin 2009.

⁴² CNAMTS - Points de repère n° 12 - décembre 2007 - Comparaisons européennes sur huit classes de médicaments

1.3.5. L'insuffisante information des patients sur les médicaments génériques nuit à leur acceptabilité

[185] Toute prise de médicament peut induire, par un effet de suggestion, des réactions positives ou négatives qui ne résultent pas de ses propriétés pharmacologiques.

[186] La plus connue est désignée sous le vocable d'effet placebo qui est défini comme l'écart positif constaté entre le résultat thérapeutique observé lors de l'administration d'un médicament et l'effet thérapeutique prévisible en fonction des données strictes de la pharmacologie. Tout geste thérapeutique comporte une part plus ou moins importante d'effet placebo.

[187] L'effet nocebo correspond à des effets indésirables observés à la suite de l'administration d'un médicament qui ne sont pas la conséquence des propriétés intrinsèques de celui-ci. Cet effet est généralement le fruit de la perception subjective que le patient se fait de son traitement.

Dans le cadre d'une opération de substitution d'un médicament générique à un princeps, plusieurs facteurs peuvent se trouver à l'origine d'un effet nocebo :

- la substitution aboutit à ce que le médicament délivré n'est pas exactement celui que le médecin a réellement prescrit (puisque la prescription en DCI reste rare en France) ;
- les informations reçues par le patient ont souvent présenté la politique de substitution comme une mesure à visée économique ;
- dans notre société qui établit souvent une relation positive entre le prix d'un bien et sa valeur, la conscience qu'a le patient de se voir proposer un médicament bon marché peut facilement générer la suspicion d'être traité par un médicament de moindre qualité ;
- le simple fait de recevoir, pour un traitement chronique, un médicament dont la présentation (au sens large du terme, de l'aspect du conditionnement à la couleur du comprimé) ne s'inscrit pas dans la continuité stricte du traitement initial peut déstabiliser le patient ;
- enfin, les polémiques, y compris celles qui ne sont fondées sur aucune information sérieuse, concernant les médicaments génériques ne peuvent que contribuer à ternir leur image et à susciter des inquiétudes.

L'exemple de l'épilepsie

Certaines affections, dont on connaît l'instabilité et l'évolution parfois imprévisible créent un contexte favorable aux controverses lorsqu'une décompensation se produit concomitamment avec une substitution. En outre, certaines affections sont classiquement influencées par l'anxiété.

A cet égard, la maladie épileptique représente un cas d'école qui remplit toutes ces caractéristiques. Il n'est donc pas étonnant que des incidents aient été signalés à l'occasion de survenues de crises dans un contexte de substitution et que des associations de malades se soient inquiétées à ce sujet.

La difficulté, dans le cas de l'analyse de ces incidents impliquant des traitements antiépileptiques, vient du fait que certains d'entre eux sont des médicaments à marge étroite et que de surcroît, ils présentent des caractéristiques pharmacocinétiques provoquant une forte variabilité interindividuelle.

Dans le cas de cette maladie, il existe donc un risque théorique de survenue d'une crise comitiale dans un contexte de substitution sans qu'il soit possible d'établir ce qui revient à une fluctuation spontanée de la maladie totalement étrangère à la substitution, ce qui revient à l'anxiété du patient dont le médicament a été changé et ce qui est la conséquence d'un réel problème de disponibilité plasmatique du médicament.

Il ressort des nombreuses études réalisées sur le sujet que la plupart des médicaments antiépileptiques peuvent être concernés mais les études réalisées ne confirment pas de différences entre les biodisponibilités des médicaments antiépileptiques en fonction de leur catégorie princeps ou générique.

De sorte, qu'il n'a pas été possible jusqu'à présent d'établir une relation de cause à effet entre la substitution et la survenue des crises.

Il est même apparu que l'évènement qui semble contemporain de la survenue de la crise n'est pas la

substitution du générique au princeps mais le fait de changer de médicament en lui-même.

Ainsi, une étude⁴³ montre que le risque de déstabilisation d'un malade épileptique est le même quelle que soit la nature du changement opéré : générique à la place du princeps, princeps à la place du générique, générique à la place d'un autre générique.

Pour cette raison et compte tenu de la suspicion forte de responsabilité de l'anxiété des patients lorsque leur médicament est changé alors que le traitement précédent avait stabilisé leur état, l'AFSSAPS a formulé la recommandation suivante⁴⁴ :

« Compte tenu des caractéristiques de la survenue des crises d'épilepsie et du rôle potentiellement favorisant des situations anxiogènes, un accent est mis sur la nécessité d'un dialogue entre le médecin et le patient sur la possibilité d'une substitution. Il s'agit d'expliquer au patient ce que sont les médicaments génériques et de vérifier que leur utilisation ne suscite pas d'anxiété particulière... ».

Cette anxiété anticipative est considérée actuellement comme l'effet nocebo le plus net de ceux qui interviennent dans les substitutions de médicaments.

Il faut noter que certains pays européens ont, par principe de précaution, interdit la substitution par le pharmacien des molécules génériques de certains médicaments anti-épileptiques. La mission rappelle que l'utilisation de la mention « Non substituable » qui encadre fortement le droit de substitution, a été prévue pour faire face à ce type de situation.

- [188] En conclusion, l'actualité forte du secteur du médicament en 2010-2011 a mis en lumière les marges de manoeuvre importantes qui existent pour optimiser les dépenses, financer les innovations thérapeutiques véritables et mieux utiliser les médicaments génériques, tout en maintenant la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments.

2. AU COEUR DE CES DIFFICULTES, SE POSE LA QUESTION DE L'EFFICACITE ET DE LA SECURITE DU MEDICAMENT GENERIQUE

- [189] Tant pour les professionnels de santé que pour les patients, l'efficacité, la qualité et la sécurité des médicaments génériques doivent être comparables aux médicaments princeps. La mission a analysé les procédures d'autorisation de mise sur le marché, notamment le concept de bioéquivalence, le cas particulier des médicaments à marge thérapeutique étroite et des excipients à effet notoire. Elle a également procédé à une revue de littérature concernant l'efficacité clinique des médicaments génériques. Elle a enfin étudié les procédures et les résultats des contrôles et inspections réalisées par les autorités sanitaires avec une attention particulière sur les matières premières à usage pharmaceutique utilisées pour la fabrication des médicaments princeps et génériques.

2.1. L'autorisation de mise sur le marché repose sur un format international⁴⁵

- [190] Pour être commercialisé en France, un médicament à usage humain doit posséder une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et produits de santé (ANSM) ou l'agence européenne du médicament (EMA), selon des procédures définies au niveau européen et retranscrites dans le code de la santé publique. Quatre procédures sont mises en œuvre en fonction de la nature du médicament et du choix de l'industriel, les procédures centralisée, de reconnaissance mutuelle, décentralisée et nationale.

⁴³ Joshua J. Gagne, Jerry Avorn, William H. Shrank, and Sebastian Schneeweiss, Refilling and switching of antiepileptic drugs and seizure-related events, *Clin Pharmacol Ther.* 2010 September; 88(3) : 347-353.

⁴⁴ AFSSAPS, Lettre aux professionnels de santé, substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie, Juillet 2008

⁴⁵ Pour plus de précision voir l'annexe 1 sur l'autorisation de mise sur le marché

- [191] Le contenu du dossier d'AMM est défini au niveau européen par la directive 2001/83/C et notamment par ses documents d'application⁴⁶. Le dossier d'AMM ou « common technical document » (CTD) a été harmonisé au niveau international par les travaux de l'International Conference on Harmonisation (ICH). Le contenu du CTD pour les médicaments génériques est identique à celui du princeps à l'exception des études précliniques et cliniques qui ne sont pas exigées dès lors que les études ont été réalisées pour le médicament de référence. En revanche, le CTD comporte une étude de bioéquivalence pour démontrer que les quantités de principes actifs dans le sang sont comparables à celles du principe actif de référence (cf. infra).
- [192] Les procédures d'évaluation des dossiers d'AMM sont identiques pour les médicaments génériques et les médicaments princeps. Au sein de l'ANSM, c'est la commission d'AMM qui formule un avis sur le dossier d'autorisation de mise sur le marché après étude du dossier par différents groupes thématiques d'experts. Un certain nombre d'experts sont désignés et étudient les modules thématiques. Ils établissent un rapport d'expertise qui est ensuite soumis au groupe de travail qui lui-même formule un avis exposé lors de la commission d'AMM qui débattre et votera un avis.
- [193] L'autorisation de mise sur le marché est officiellement octroyée par le directeur général de l'ANSM.

2.2. Les médicaments génériques répondent à des normes scientifiques

- [194] Le médicament générique est défini à l'article L.5121-1 du code de la santé publique (CSP). Cet article résulte de la transposition de l'article 10.2 de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain modifiée.
- [195] Selon cet article L. 5121-1, le médicament générique est un médicament présentant la même composition en substance active que le médicament princeps de référence, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec le médicament princeps a été démontrée par des études de biodisponibilité.
- [196] Ainsi, le médicament générique n'est pas la copie conforme du médicament princeps. Il peut présenter des différences qui sont énumérées avec précision à l'article L.5121-1 du code de la santé publique⁴⁷.
- [197] Ces différences peuvent porter sur la présentation (un médicament générique peut être présenté sous forme de gélule quand son princeps l'est sous forme de comprimé), les excipients (substances qui servent à incorporer dans le médicament le principe actif) peuvent être différents.
- [198] Le principe actif peut être utilisé sous différentes formes (sel, ester, éthers, isomères, mélange d'isomère).

⁴⁶ Notice to applicants , Vol 2A, procédures for marketing autorisation, Vol 2B, Presentation and format of the dossier, Common technical document (CTD)

⁴⁷ Une spécialité générique d'une spécialité de référence est celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées .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. 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.....

- [199] Pour autant, et cette précision est essentielle, ces différences ne sont tolérées qu'à condition qu'elles n'affectent pas la bioéquivalence du médicament générique par rapport à son princeps de référence. En d'autres termes, ces différences ne doivent pas modifier le seul mécanisme essentiel à l'action thérapeutique du médicament : la quantité du principe actif dans la circulation générale.

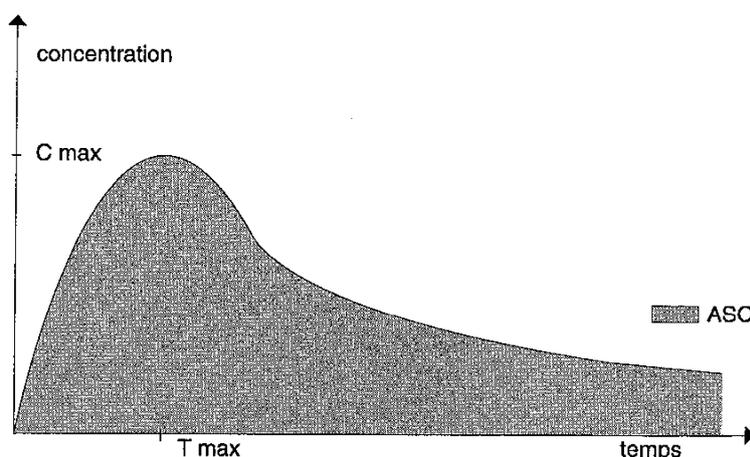
2.2.1. La bioéquivalence garantit l'efficacité du médicament générique

- [200] Il est aujourd'hui reconnu au niveau des instances scientifiques mondiales que lorsqu'un médicament générique remplit cette condition essentielle d'équivalence de biodisponibilité, il est considéré comme équivalent sur le plan thérapeutique à son princeps de référence, quelles que soient par ailleurs les différences entre les deux médicaments.
- [201] Cette bioéquivalence est démontrée à partir d'une étude qui consiste à comparer sur des individus volontaires sains (12 à 36 volontaires) la concentration plasmatique du produit actif après administration du médicament générique et du médicament de référence. Dans chacune de ces deux situations, une courbe est alors établie comportant en abscisse le temps (à partir de la prise du médicament et pour une durée dont le nombre d'heures varie en fonction de la demie vie⁴⁸ du principe actif⁴⁹) et en ordonnée la concentration plasmatique du principe actif.
- [202] Ces courbes de concentration plasmatique obtenues pour le princeps et pour le médicament générique sont ensuite comparées dans le temps pour chacune des personnes ayant participé à l'étude.
- [203] La bioéquivalence est définie par l'intervalle de confiance à 90 % du ratio générique comparé au princeps des moyennes de la surface sous la courbe et la concentration plasmatique maximale qui doit rester dans l'intervalle de 80 à 125 %.
- [204] La surface sous la courbe exprime la quantité de principe actif qui a atteint la circulation générale pendant la durée du test.

Schéma 2 : Les paramètres de la bioéquivalence

Le diagramme ci-contre donne l'exemple de l'évolution dans le temps de la concentration plasmatique d'une substance ayant fait l'objet d'une seule prise orale.

Trois indicateurs permettent, dans une première approche, de décrire le devenir d'une substance dans l'organisme : la concentration maximale qu'elle atteindra dans le plasma (C max), le temps nécessaire pour y parvenir (T max) et un troisième indicateur qui permet de rendre compte de la dose totale qui atteint la circulation générale : l'aire sous la courbe (ASC). Ces paramètres sont déterminés en France dans les études de biodisponibilité incluses dans le dossier allégé de demande d'autorisation de mise sur le marché des médicaments génériques.



Source : *Prescrire* n°118, 1992

⁴⁸ La demi-vie plasmatique d'un médicament ($T_{1/2}$) est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié.

⁴⁹ La durée d'étude varie dans le même sens que la demie vie du principe actif : plus elle est longue, plus la durée étudiée est longue.

- [205] Les modalités des études de bioéquivalence ont été imposées par un référentiel européen (« guide line on the investigation of bioequivalence » mise au point par l'European medicines agency, EMA).
- [206] Cette norme reproduit celle que la Food and Drug Administration (FDA) a édictée à la suite d'un travail montrant que des médicaments qui respectent dans les conditions citées ci dessus les deux critères principaux que sont la concentration plasmatique maximale et la surface sous la courbe ne présentaient en moyenne qu'une différence de l'ordre de 3 % pour la surface sous la courbe et une différence de 4 % pour la concentration maximale⁵⁰.
- [207] Ces différences de biodisponibilité restent dans les limites de ce que la pharmacopée tolère pour les variations de la teneur en principe actif des différents lots de médicaments produits par un même fabricant.
- [208] Il apparaît que ces règles qui régissent l'établissement de la bioéquivalence des médicaments génériques, dont il faut remarquer qu'elles résultent d'un calcul mathématique complexe, sont interprétées dans la presse grand public, voire même parfois dans la presse professionnelle, de façon erronée. De sorte qu'on peut lire parfois que la disponibilité plasmatique des médicaments génériques peut varier à un instant précis ou pour l'ensemble de la durée étudiée (surface sous la courbe) dans des proportions de 20 % en moins ou 25 % en plus par rapport au médicament princeps. Cette affirmation ne correspond en rien à la réalité. Les différences entre les concentrations plasmatiques d'un générique et de son princeps ne varient que dans des proportions beaucoup plus limitées et qui restent dans l'ordre de grandeur de celles qui sont tolérées pour les différents lots d'un même médicament.

2.2.2. Le cas particulier des médicaments « à marge thérapeutique étroite »

- [209] Toutefois, dans le cas de certains médicaments dits « à marge thérapeutique étroite », la concentration plasmatique après la prise ne doit varier que dans des conditions étroites. Pour ces médicaments, une concentration plasmatique faiblement inférieure du principe actif à la concentration souhaitée n'offre pas au patient l'effet thérapeutique recherché et une concentration faiblement supérieure induit des effets secondaires gênants. Pour ces médicaments⁵¹, la commission d'autorisation de mise sur le marché peut réduire l'intervalle de bioéquivalence et la variabilité de - 20 % / + 25 % à - 10 % / + 11 %. Cette précaution aura pour conséquence d'exiger pour ce type de médicament une limitation encore plus étroite des écarts entre le princeps et le générique en matière de concentration plasmatique du principe actif.

2.2.3. Les excipients des médicaments génériques ne possèdent pas de spécificité propre

- [210] S'agissant des excipients incorporés dans les médicaments génériques, comme il a été dit supra, ils peuvent être différents de ceux qui sont utilisés dans le médicament princeps. Pour autant, il n'existe pas d'excipients spécifiques aux médicaments génériques. De ce point de vue, les rares effets secondaires dus aux excipients se produisent dans les mêmes proportions et dans les mêmes conditions avec les médicaments génériques et avec les princeps. Ceux d'entre eux qui produisent parfois des effets secondaires sont désignés sous le vocable « d'excipients à effets notoires ». Ils se trouvent aussi bien dans les princeps que les génériques et les précautions qu'ils appellent de la part des prescripteurs sont exactement les mêmes.

⁵⁰ Pascal Le Corre, Bio-équivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite, la presse médicale, tome 39, Vol 2, février 2010

⁵¹ Parmi ces médicaments, figurent certains antiépileptiques

2.3. *Les études scientifiques ne remettent pas en cause le principe d'absence de supériorité des médicaments princeps sur les médicaments génériques*

- [211] Plusieurs publications dans des revues scientifiques internationales ont démontré l'effet identique des traitements par médicament générique ou par médicament princeps tant sur le plan de leur efficacité que sur celui de leurs effets secondaires.
- [212] Une publication⁵² dans The Journal of the American Medical Association (JAMA) en décembre 2008 fait état d'une revue de la littérature scientifique (MEDLINE, EMBASE et INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL ABSTRACT) sur le sujet des comparaisons génériques-princeps portant sur la période janvier 1984 à août 2008.
- [213] 47 articles ont été identifiés concernant 7 classes de médicaments ou molécules à visée cardiovasculaire (béta-bloquants, diurétiques, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, alpha bloquants, anti-arythmiques, Warfarine). Il faut noter que parmi ces 7 classes de médicaments et molécules, deux sont des médicaments considérés comme à marge thérapeutique étroite (anti arythmiques et Warfarine).
- [214] Ces articles concluent à l'absence de supériorité des médicaments princeps sur leurs médicaments génériques.
- [215] Les auteurs de cette publication reconnaissent que leur travail comporte des points forts mais aussi des limites. Un des points forts réside dans le fait que sur ces 47 études, 38 ont été menées de manière randomisée et contrôlée. Les limites résident, quant à elles, dans le fait que la moitié de ces articles (23 sur 47) est plus basée sur des études de bioéquivalence que sur des études cliniques. Il apparaît, en effet, que les critères cliniques ont seulement été rajoutés aux comparaisons pharmacocinétiques.
- [216] En outre, ces études ont été menées sur des populations peu représentatives des sujets âgés, atteints de comorbidités et soumis à des traitements multiples.
- [217] Ces limites, reconnues par les auteurs de l'article du JAMA les amènent à procéder au constat d'une insuffisance des évaluations cliniques à long terme dans les études comparant les effets des médicaments princeps et de leurs génériques.
- [218] Néanmoins, ces limites ne sont pas considérées par les auteurs comme de nature à remettre en cause les principales conclusions de la publication : l'absence de supériorité du princeps sur le médicament générique dont les auteurs déduisent qu'il est raisonnable d'utiliser ces médicaments génériques à visée cardiovasculaire y compris ceux qui sont considérés comme à marge thérapeutique étroite.
- [219] Une publication⁵³ de 2011 concernant les médicaments princeps et génériques dont le principe actif est la Warfarine (médicament à marge thérapeutique étroite) donne les résultats de la revue de la littérature de langue anglaise (MEDLINE, EMBASE, conclusions de congrès...) qui a permis de trouver 11 articles incluant un total de 40 000 patients. Cette revue aboutit au constat d'un nombre de survenue d'accidents thromboemboliques ou de complications hémorragiques similaire dans les études comparant le contrôle de l'anticoagulation avant ou après la substitution princeps-générique. La publication conclut que la Warfarine des génériques est aussi efficace et sûre que celle des princeps.

⁵² Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudry NK, Shrank WH, Clinical equivalence of generic and brand name drugs used in cardiovascular disease : a systematic review and meta-analysis. Jama 2008 Dec

⁵³ Dentali F, Donadini MP, Clark N, Crowter MA, Garcia D, Hylek E, Witt DM, Ageno W, Warfarin Associated Research Projects and Others Endeavors Consortium, Brand name versus generic warfarin : a systematic review of the literature, Pharmacotherapy 2011 Apr

- [220] Une revue de la littérature de langue anglaise⁵⁴ sur la période 1984-2009 conclut que les données ne suggèrent pas d'association entre une perte de contrôle de la maladie épileptique et une substitution princeps-générique pour au moins trois types de médicament anti-épileptique.
- [221] Une autre publication⁵⁵ passant en revue les articles publiés entre 1980 et 2010 conclut dans le même sens mais mentionne une réserve portant sur le fait qu'il arrive parfois que ce soit la substitution d'un générique à un autre générique qui crée des difficultés.
- [222] La CNAMTS a réalisé, et présenté en juin 2012, une étude comparant l'efficacité d'un médicament générique et d'un princeps à partir de l'exemple de la simvastatine 20 mg.
- [223] Ce médicament anti-cholestérolémiant a été choisi en raison notamment de sa très large prescription en prévention primaire et secondaire (il s'agit du 34^{ème} médicament en montant remboursé en France).
- [224] L'objectif de l'analyse était de comparer deux populations, l'une soumise au traitement par les génériques de la simvastatine, l'autre par le princeps afin d'identifier d'éventuelles disparités de leur évolution en terme de santé cardiovasculaire.
- [225] La CNAMTS a utilisé les données dont elle dispose dans le SNIIRAM⁵⁶ qui permet d'avoir une connaissance de l'exhaustivité des soins ambulatoires remboursés aux assurés sociaux (médicaments et actes médicaux) ainsi que des informations médicales issues des séjours hospitaliers.
- [226] La population incluse dans l'étude a été celle des patients âgés de 40 à 79 ans débutant un traitement par simvastatine 20 mg prescrit par un médecin généraliste durant les années 2008 et 2009. Cette population traitée soit par les génériques soit par le princeps a fait l'objet d'une étude de son devenir au regard des trois événements sur lesquels leur traitement est censé avoir un effet préventif : le décès, la cardiopathie ischémique aigue hospitalisée (définition qui correspond à un infarctus du myocarde) et l'accident vasculaire cérébral ischémique hospitalisé.
- [227] La population étudiée avec un suivi de près de deux ans a comporté 96 408 patients. Et les résultats ont été ajustés selon plusieurs facteurs : caractéristiques sociodémographiques des patients, co-morbidités, affections cardiovasculaires connues.
- [228] Le taux de décès pour 1000 patients n'est pas différent entre le groupe « princeps » et le groupe « générique ». L'incidence des AVC et des infarctus du myocarde dans le groupe « princeps » et le groupe « générique » montre la même absence de différence.
- [229] L'étude réalisée par la CNAMTS confirme donc qu'il n'existe pas de différence entre le médicament princeps et le médicament générique dans l'atteinte de l'objectif du traitement qui consiste à diminuer le risque de survenue des trois événements cardiovasculaires graves que sont le décès, l'accident vasculaire cérébral et l'infarctus.
- [230] Les limites méthodologiques de cette étude sont la conséquence de l'utilisation des seules données médicales qui figurent dans le SNIIRAM.

⁵⁴ Kesselheim AS, Stedman MR, Bubrick EJ, Gagne JJ, Misono AS, Lee JR, Brookhart MA, Avom J, Shrank WH Drugs 2010 Mar Seizure outcomes following the use of generic versus brand name antiepileptic drugs : a systematic review and meta-analysis

⁵⁵ Yamada M, Welty TE, Generic substitution of antiepileptic drugs : a systematic review of prospective and retrospective studies, Ann Pharmacother. Nov 2011

⁵⁶ Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie

[231] La mission cite ces travaux et études qui démontrent une efficacité équivalente des médicaments génériques et de leur princeps parce qu'ils ont été publiés, tout au moins pour les quatre premiers, dans des revues scientifiques considérées comme sélectives au niveau de leurs exigences méthodologiques.

[232] Elle n'ignore pas que d'autres points de vue plus nuancés sont exprimés dans d'autres articles. Aucune explication satisfaisante à cette apparente contradiction n'émerge aujourd'hui. Les auteurs des études citées supra dans le JAMA qui sont les premiers à reconnaître les limites de leur travail évoquent une « hypersensibilité » de la presse, tant grand public que professionnelle, à des récits anecdotiques d'inefficacité ou d'apparition d'effets secondaires rapportés à des médicaments génériques sans que des études remplissant les conditions de rigueur méthodologique ne soient venues les confirmer.

2.4. *Les contrôles de la production ne mettent pas en évidence de risque accru pour les médicaments génériques mais les conditions de réalisation des études de bioéquivalence et la pharmacovigilance nécessitent une attention particulière*

2.4.1. Les obligations de contrôles sont identiques chez les fabricants de médicaments princeps et génériques

[233] Quel que soit le type de médicaments (princeps et/ou génériques), les fabricants doivent réglementairement pratiquer les mêmes types de contrôles définis par des référentiels opposables et dont l'application est régulièrement vérifiée lors des inspections réalisées par les autorités sanitaires.

[234] De manière schématique, les fabricants ont deux obligations :

- respecter les dispositions législatives et réglementaires du livre V du code de la santé publique ;
- respecter les exigences des bonnes pratiques de fabrications européennes (BPF).

2.4.1.1. L'activité de fabrication de médicaments est précisément encadrée par le code de la santé publique

[235] Le code de la santé publique a défini les responsabilités incombant aux fabricants de médicaments sans distinguer les médicaments princeps des médicaments génériques.

[236] Le fabricant d'un médicament est un établissement pharmaceutique, doté de locaux, d'équipements, de personnels qualifiés et d'une organisation adéquats⁵⁷. Toute ouverture d'établissement ainsi que toute modification sont soumises à une autorisation préalable de l'ANSM après enquête sur le terrain par les inspecteurs de l'ANSM⁵⁸. Une personne qualifiée (pharmacien responsable en France) est personnellement responsable du respect des obligations réglementaires⁵⁹.

⁵⁷ Articles L. 5124-1 du CSP

⁵⁸ Article L. 5124-3 du CSP

⁵⁹ Article L. 5124-2 du CSP

- [237] Le pharmacien responsable doit organiser et surveiller l'ensemble des opérations pharmaceutiques et notamment la fabrication, la pharmacovigilance, le suivi et le retrait des lots, la distribution, l'importation ainsi que les opérations de stockage⁶⁰.
- [238] Le fabricant doit pouvoir justifier que les médicaments sont conformes aux dossiers d'AMM⁶¹. Toute modification des conditions de production et de contrôle dénommée « une variation » doit être déclarée à l'ANSM qui l'évaluera. Ainsi tous les médicaments doivent être fabriqués et contrôlés selon des procédures évaluées et approuvées par l'ANSM.
- [239] L'ANSM est chargée de procéder au contrôle de l'application des lois et règlements relatifs aux opérations précitées⁶². Elle dispose pour cela d'inspecteurs habilités et assermentés qui agissent sur le territoire national et dans les pays tiers.

2.4.1.2. De nombreux contrôles internes doivent être réalisés par les fabricants de médicaments

- [240] Les établissements de fabrication de médicaments sont soumis à l'obligation de respecter un référentiel de bonnes pratiques opposable, les bonnes pratiques de fabrication (BPF). Ce référentiel de 170 pages contient 9 chapitres généraux⁶³ et 20 lignes directrices particulières qui couvrent l'ensemble des activités de toutes les catégories d'établissements pharmaceutiques et toutes les formes pharmaceutiques. Le fabricant a une obligation de moyens et de résultats puisqu'il doit mettre en œuvre toutes les préconisations du guide et produire un médicament conforme au dossier d'AMM.
- [241] Le principe même de la production pharmaceutique réside dans la mise en œuvre de contrôles à toutes les étapes de la chaîne de production.
- On peut ainsi citer :
- le contrôle analytique et/ou bactériologique de toutes les matières premières utilisées ainsi que les articles de conditionnement ;
 - le contrôle de la pesée de tous les matières premières avec des instruments dûment étalonnés et le contrôle des paramètres de production (par exemple température, vitesse d'agitation) ;
 - des contrôles sur les produits intermédiaires (par exemple pour les comprimés, masse des comprimés, dureté, sécabilité...) ;
 - des contrôles en cours de conditionnement (présence des comprimés dans les blisters, marquage du numéro de lot et de la date de péremption) ;
 - un contrôle complet du produit fini (caractères organoleptiques, dosage, conformité des notices, du numéro de lot et de la péremption) ;
 - le contrôle du dossier de lot et la libération de chaque lot par une personne qualifiée.

- [242] Parallèlement à ces contrôles, les fournisseurs et sous traitants doivent être régulièrement audités et des audits internes dénommés « auto-inspections » réalisés au sein de l'établissement.

- [243] Lors des inspections, les inspecteurs vérifient que ce référentiel est correctement mis en œuvre (cf. supra)

⁶⁰ Article R. 5124-36 du CSP

⁶¹ Article R.5124-49 du CSP

⁶² Article L. 5313-1 du CSP

⁶³ Les 9 chapitres sont : Gestion de la qualité, Personnel, Locaux et matériel, Documentation, Production, Contrôle de la qualité, Fabrication et analyse en sous-traitance, Réclamations et rappels de médicaments, Auto-inspections.

2.4.2. Les médicaments génériques commercialisés font l'objet de contrôles par les autorités sanitaires nationale et européenne dont les résultats sont jugés satisfaisants

2.4.2.1. Les contrôles réalisés par l'AFSSAPS mettent en évidence une nette amélioration de la qualité des médicaments génériques

[244] En 1999, l'AFSSAPS a lancé un programme de contrôle des médicaments génériques en analysant les spécialités mises sur le marché. Le contrôle portait sur la conformité au dossier d'AMM. Entre 1999 et 2005, les laboratoires de l'AFSSAPS ont procédé au contrôle de 1 658 spécialités se répartissant en 349 princeps et 1 309 génériques.

Tableau 5 : Résultats des contrôles des médicaments génériques et princeps de 1999 à 2005

	Princeps	Génériques
Nb de spécialités contrôlés	300	1066
Nb de non conformités	17 (5,67 %)	107 (10,04 %)

Source : AFSSAPS

[245] Selon l'AFSSAPS, le taux de non-conformité était statistiquement plus élevé pour les génériques que pour les princeps. L'AFSSAPS conclut cependant « que l'étude des non-conformités montre que cette différence est majoritairement expliquée par les caractères organoleptiques des produits, ce qui ne constitue pas une catégorie de défauts de qualité à risque de santé publique, mais justifie le suivi régulier de la qualité des lots fabriqués en routine »⁶⁴.

[246] L'AFSSAPS a poursuivi son travail de surveillance du marché en contrôlant régulièrement les princeps et les génériques commercialisés sur le marché. Un nouveau bilan pour les années 2007 à 2011 a été réalisé qui montre une diminution du taux de non-conformité par rapport aux contrôles de la période 1999-2005. Les non conformités n'ayant pas d'impact en matière de santé publique n'ont pas donné lieu à des mesures de retrait de lot mais les différentes directions métiers de l'AFSSAPS (direction de l'évaluation, direction de l'inspection) ont été averties des résultats des contrôles.

[247] La qualité des médicaments génériques s'est fortement améliorée sur cette période comme le montre le tableau suivant.

Tableau 6 : Bilan des contrôles réalisés par l'AFSSAPS de 2007 à 2011⁶⁵

	Princeps	Génériques
Nb de spécialités contrôlés	199	866
Nb de non conformités	4 (2,0 %)	28 (3,2 %)

Source : ANSM

⁶⁴ AFSSAPS, contrôle des génériques en laboratoires, conclusions générales de 7 années de contrôle, 2007

⁶⁵ AFSSAPS, Bilan 2007-2011 du contrôle des spécialités du répertoire des génériques

2.4.2.2. Les contrôles européens mettent en évidence une qualité satisfaisante des médicaments génériques

- [248] Les autorités européennes ont été soucieuses de vérifier que les médicaments génériques mis sur le marché en Europe étaient conformes aux spécifications des dossiers d'AMM, ce qui les a conduit à lancer des contrôles en fonction du type de procédure d'autorisation de mise sur le marché utilisées : procédure centralisée et procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée.
- [249] Pour les médicaments ayant obtenu une AMM par la procédure centralisée, l'agence européenne du médicament (EMA) et la Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (DEQM) ont organisé un programme de contrôle. Le premier programme en 2011 a concerné les génériques du Plavix®. Au total, 12 produits finis et 10 matières premières ont été contrôlés par 3 laboratoires d'autorités sanitaires (France, Allemagne et Luxembourg). Cette étude a été complétée par des contrôles effectués sur 18 autres spécialités génériques ayant une AMM nationale. L'ensemble des contrôles effectués n'a pas mis en évidence de non-conformité. Un 2^{ème} contrôle a été réalisé en 2011-2012 par 26 laboratoires de contrôles dont l'AFSSAPS devenue ANSM. Au total 173 lots ont été contrôlés. Tous les lots de comprimés comportaient la quantité attendue de principes actifs mais 5 lots avaient une quantité totale d'impuretés supérieure à la norme de 0,2 %. Concernant les principes actifs, tous les lots étaient conformes sauf un qui avait un taux d'une impureté légèrement supérieur à la norme (0,11 % au lieu de 0,1 %).
- [250] Pour les spécialités ayant une AMM européenne par reconnaissance mutuelle ou par procédure décentralisée, l'AFSSAPS a participé à un contrôle coordonné au niveau européen reposant sur l'échange d'échantillons et de résultats entre laboratoires nationaux de l'Union Européenne. Une base de données a été créée qui permet de recenser les produits contrôlés, le nombre de contrôle réalisé par chaque état membre et les résultats des contrôles. Au total plus de trois mille contrôles ont été réalisés avec un taux de conformité de plus de 95 %.

Tableau 7 : Résultats des contrôles réalisés au niveau européen dans le cadre des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée

Nb total de contrôle	3223
Résultats conformes	3076 (95,4 %)
Méthodes de contrôle qui pourraient être améliorées	91 (2,8 %)
Résultats en dehors des spécifications	54 (1,7 %)
Grave anomalie	2 (0,06 %)

Source : EDQM, Post marketing surveillance of MRP/DCP products, august 2011

2.4.3. Les inspections sont rassurantes pour la production des médicaments génériques mais elles mettent en évidence des dysfonctionnements pour les essais de bioéquivalence

- [251] Les inspections des autorités sanitaires françaises sont réalisées sur le territoire national et dans les pays tiers. Elles portent sur les conditions de production et d'exploitation⁶⁶ des médicaments et sur les études de bioéquivalence.

⁶⁶ Article R. 5124-2 du CSP : « Exploitant, l'entreprise ou l'organisme se livrant à l'exploitation de médicaments ...L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes ».

2.4.3.1. Les inspections des fabricants français ne mettent pas en évidence de problème particulier lors de la fabrication des médicaments génériques

[252] Chaque état membre, dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, est chargé d'inspecter les sites situés sur son territoire en utilisant le référentiel européen des bonnes pratiques de fabrication. Les résultats de ces inspections ne peuvent pas être remis en cause par un Etat membre et du fait du principe de souveraineté, un Etat membre ne peut pas conduire des inspections dans un autre Etat membre, sauf avec son accord express. Cependant, un Etat membre peut demander à un autre Etat membre les rapports d'inspections réalisées sur son territoire.

[253] L'ANSM inspecte régulièrement, avec une périodicité maximale de 3 ans, tous les sites de production situés en France. Chaque site de production est autorisé par l'ANSM et l'autorisation mentionne la localisation du site et la nature des activités et des formes pharmaceutiques fabriquées. Les médicaments génériques ne constituant pas une catégorie spécifique, l'ANSM ne connaît pas de façon réglementaire si les sites produisent ou non des génériques. Ce renseignement serait accessible en étudiant les « états annuels », transmis par chaque site qui mentionne la liste des produits fabriqués et le pourcentage de médicaments génériques fabriqués. Mais l'ANSM ne disposant pas d'un système d'information adéquat n'a pas la possibilité de répertorier aisément et rapidement les sites produisant des médicaments génériques. Pour tenter de remédier à cette lacune, une fiche de suivi est remplie à l'issue des inspections qui mentionne cette information.

[254] Il est ainsi difficile d'obtenir des bilans des inspections de fabricants de médicaments génériques d'autant que les sites fabriquent souvent des médicaments princeps et génériques que ce soit en sous-traitance ou pour leur compte propre. Pour obtenir des données qualitatives, l'ANSM doit procéder à une revue exhaustive des rapports d'inspection, ce qu'elle a réalisé en 2009 sur les fabricants et exploitants de médicaments génériques. Quarante quatre inspections d'établissements fabricants et/ou exploitants de médicaments, dont une partie de la gamme de produits est composée de médicaments génériques, ont été effectuées en 2009. Parmi les établissements inspectés, 25 avaient le statut uniquement de fabricant, 6 le statut uniquement d'exploitant et 13 le double statut de fabricant et d'exploitant. Aucun problème critique n'a été mis en évidence.

2.4.3.2. Les fabricants situés dans les pays tiers sont contrôlés selon les mêmes fréquences que les fabricants européens

[255] Concernant les pays tiers, l'organisation des inspections est différente selon le type de procédure d'AMM mais la fréquence prévue est de 3 ans pour toutes les procédures. Pour les médicaments ayant obtenu une AMM centralisée, l'agence européenne du médicament établit son programme de contrôle en sollicitant les autorités de contrôle nationales. Il s'agit le plus souvent d'inspections dont le champ est limité à la production d'un ou plusieurs médicaments sur une partie du site, alors que les inspections réalisées en Europe concernent habituellement l'ensemble du site et des formes pharmaceutiques produites. Concernant les médicaments génériques, cette procédure n'a été mise en œuvre que pour les génériques du Clopidogrel qui sont les seuls à avoir fait l'objet d'une procédure centralisée.

[256] Dans les autres types d'autorisation, il n'existe pas de programme européen coordonné d'inspection. La coopération européenne se limite à un échange d'informations notamment en matière de conformité des sites de production. Ainsi une base de donnée « Eudra GMP » a été constituée qui contient les certificats de conformité GMP (conformité aux exigences du référentiel européen des bonnes pratiques de fabrication, BPF délivré par l'autorité sanitaire) et les éventuelles retraits de certificat. Cependant, comme pour les matières premières, le site est incomplet, selon nos interlocuteurs, par défaut de saisie de certains pays membres notamment l'Italie et l'Allemagne. Il faut cependant souligner que les rapports d'inspection ne sont pas en ligne, montrant ainsi les limites de la coopération européenne.

- [257] En France, lors du dépôt du dossier d'AMM, le fabricant mentionne le nom des sites qui seront utilisés, y compris s'il s'agit de site de secours. Lorsque le dossier ne contient pas d'information sur la conformité du site, la direction de l'évaluation de l'ANSM peut vérifier sur le site Eudra GMP si le site de production possède ou non un certificat GMP valide. Si tel est le cas, aucune demande d'inspection n'est formulée auprès de la direction de l'inspection. Dans le cas contraire, la direction de l'inspection planifie une inspection et depuis 2009 renseigne sa base de données interne. Le site sera alors de nouveau inspecté tous les 3 ans.
- [258] Chaque AMM est réévaluée après 5 ans. A cette occasion, la direction de l'évaluation vérifie en consultant le site Eudra GMP que les sites de production mentionnés dans le dossier sont toujours porteurs d'un certificat GMP. Après cette première réévaluation, le dossier n'est plus réévalué à intervalle régulier. Le fabricant a en revanche l'obligation réglementaire d'informer l'ANSM des modifications apportées aux procédures de fabrication et de contrôle. Lorsque le site possédait un certificat GMP, il n'a pas été renseigné dans la base de données de l'inspection et n'est donc pas soumis à un contrôle de l'ANSM. Néanmoins l'autorité compétente du pays européen ayant délivré le certificat est responsable de la réévaluation régulière du site.
- [259] L'ANSM programme l'inspection des sites enregistrés dans la base de données au même titre que les inspections des sites situés en France, soit à la même fréquence et avec le même référentiel. En moyenne sur la période 2010-2011 une trentaine d'inspection a été réalisée chaque année en pays tiers majoritairement dans le cadre de nouveaux dossiers d'AMM et pour le suivi d'inspections précédentes.
- [260] L'ANSM dispose d'un système d'informations ne permettant d'obtenir qu'un bilan quantitatif des inspections réalisées. Ce système d'informations ne permet pas d'obtenir un bilan qualitatif même si depuis 1 an les inspecteurs sont censés saisir des données qualitatives (nombre d'écarts majeurs et critiques). Cette saisie reste aléatoire, ce qui n'a pas permis à la mission de disposer d'un tel bilan pour les produits finis et de conclure sur la qualité des sites de production.
- [261] En cas de signalement d'incident et/ou d'accident, l'ANSM déclenche une inspection en urgence pour les entreprises installées sur le territoire national ou lorsque le site est situé en Europe alerte l'autorité nationale compétente qui pourra alors procéder à une inspection. Une procédure d'alerte existe au niveau européen via l'EMA mais sa mise en œuvre reste exceptionnelle. Lorsque le site est situé en pays tiers, les possibilités de coopération sont très limitées et non régies par des procédures européennes. Les autorités nationales du pays tiers seront averties mais la coopération dans ce domaine rencontre de nombreux freins et il n'existe pas de procédure d'inspection en urgence. Les seules possibilités légales consistent en des mesures de police sanitaire telles que la suspension ou le retrait d'AMM, le retrait du marché des produits incriminés sans connaître l'origine exacte des dysfonctionnements.

2.4.3.3. Les inspections des exploitants de médicaments génériques mettent en évidence des lacunes

- [262] Concernant les exploitants, dans le bilan des inspections 2009, l'ANSM pointe des lacunes en matière d'audits des sous-traitants et des fournisseurs. Ce qui est inquiétant alors que, notamment pour les matières premières à usage pharmaceutique, les autorités nationales n'ont pas les moyens d'inspecter tous les sites situés en pays tiers (cf. infra). Dans ces conditions, les exploitants ont une lourde responsabilité dans la chaîne « qualité » en devant s'assurer que les matières premières sont bien fabriquées selon les standards européens.
- [263] Par ailleurs, des lacunes ont été notées dans l'organisation de la pharmacovigilance et le traitement des effets indésirables par les exploitants.

[264] L'ANSM vérifie régulièrement la mise en œuvre effective de la pharmacovigilance lors des inspections des exploitants. Elle a par ailleurs mis en place une unité d'inspection spécialisée dans ce domaine pour réaliser des inspections approfondies, le plus souvent suite à des signalements de défaillances avérées ou potentielles, qui vont également étudier le traitement individuel des déclarations reçues par l'exploitant. Lorsque la pharmacovigilance est sous traitée, l'inspection porte également sur les activités du sous-traitant. A la demande de la mission, l'ANSM a analysé de façon comparative les rapports d'inspection de pharmacovigilance des exploitants de princeps et des exploitants de médicaments génériques sur la période 2007-2011. Au final, elle conclut qu'au regard de l'échantillon inspecté « il est difficile de se prononcer sur la significativité des différences entre les sites « génériques » et les sites « non génériques ». Si le volume faible d'inspections de pharmacovigilance ne permet pas de tirer des conclusions chiffrées significatives, la mission constate cependant que les dysfonctionnements dénommés « écarts » et les mises en demeure et dispositions de police sanitaire sont proportionnellement plus nombreux chez les exploitants de médicaments génériques.

Tableau 8 : Bilan des inspections approfondies de pharmacovigilance

Type d'inspection	Nb d'inspection	Nb de sites	Nb de Mise en demeure (MED) ou de disposition de police sanitaire 4DPS)	Nombre moyen Ecarts/ Inspection (minimum-maximum)	Nombre moyen Ecarts critiques/ inspection (minimum-maximum)	Nombre moyen Ecarts majeurs/ Inspection (minimum-maximum)
Inspections pour cause « Générique »	14	10	2 MED et 1 DPS	46 (25-74)	0,7 (0-4) Concernent 4 sites/10	3 (0-7)
Inspections pour cause « non générique »	28	23	2 MED	26 (6-56)	0,4 (0-3) Concernent 4 sites/23	2,5 (0-8)

Source : ANSM

2.4.3.4. Les inspections des sites réalisant les études de bioéquivalence mettent en évidence de graves dysfonctionnements

[265] Selon l'ANSM, seule une infime proportion des essais de bioéquivalence est réalisée en France. Une minorité d'essais est réalisée en Europe, principalement en Espagne, en Allemagne et dans des pays d'Europe centrale. La plupart des essais sont réalisés en Amérique du Nord, en Afrique du Sud, et de plus en plus en Inde.

[266] Lors du dépôt des dossiers d'AMM, la direction de l'évaluation, si elle ne connaît pas le site d'essais cliniques, va solliciter la direction de l'inspection pour qu'une inspection soit diligentée. A contrario, lorsque le site est connu des services de l'ANSM, aucune demande d'inspection n'est formulée sauf si l'évaluateur détecte des incohérences ou des problèmes de qualité de données dans les dossiers. Il peut alors formuler une demande d'inspection pointant les points à vérifier sur le terrain.

[267] Des programmes d'inspection de routine sont mis en place en collaboration avec l'agence européenne du médicament (EMA) et les inspecteurs des pays européens afin d'inspecter régulièrement les sites qui ont un niveau d'activité élevé. Contrairement aux sites de production, aucune fréquence d'inspection n'est défini réglementairement et l'ANSM ne dispose pas d'une base de données concernant les établissements où sont réalisés les essais de bioéquivalence. Les résultats des inspections diligentées par les autres pays européens sont accessibles à l'ANSM via la base de données EudraCT, qui permet aussi de vérifier que le site a été inspecté par un autre état membre. Cette base n'est cependant pas complétée par tous les Etats membres, ce qui nuit au partage d'informations.

[268] Un programme d'inspections spécifiques a été mis en place par l'AFSSAPS dès 1995. De 2005 à 2009, 102 inspections ont été réalisées, dont 69 en Inde, concernant 55 dossiers d'AMM (35 pour l'ANSM et 20 pour l'OMS et l'EMA) soit une vingtaine par an. Elles s'attachent à vérifier que les sites respectent les standards européens définis par les bonnes pratiques cliniques.

[269] Le bilan de ces inspections met en évidence des problèmes de falsification et de manipulation de données constatés à plusieurs reprises en pays tiers que ce soit sur les dossiers clinique (falsification d'électrocardiogramme) et/ou bioanalytique (falsification de chromatogrammes). L'insuffisance de la documentation relative au conditionnement des médicaments est par ailleurs systématique. Au final parmi les 35 dossiers inspectés, les données des essais ont été rejetées dans 19 dossiers (54 %).

2.4.4. Les procédures de pharmacovigilance identiques pour tous les médicaments ne permettent pas de comparer princeps et génériques

[270] L'obligation réglementaire⁶⁷ imposée aux professionnels de santé de déclarer tout effet indésirable des médicaments aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ne fait pas de différence entre médicaments princeps et médicaments génériques.

[271] Le système de pharmacovigilance est conçu selon ce principe de non différenciation, ce qui conduit les centres régionaux de pharmacovigilance à saisir dans la base de données de pharmacovigilance soit le nom de spécialité soit la dénomination commune internationale (DCI) du médicament soit les deux. Cette saisie est effectuée sur la base du référentiel Codex de l'ANSM.

[272] Selon l'ANSM, le princeps, lorsqu'il arrive sur le marché, est souvent une substance peu connue des professionnels de santé. Ceux-ci sont alors souvent plus vigilants et rapportent plus facilement la notification d'effets indésirables que lors de l'arrivée du générique pour lequel le profil de sécurité de la substance est établi. La notification spontanée des effets indésirables lors de la prise de génériques, bien que difficilement quantifiable, est vraisemblablement moins importante que celle des effets indésirables lors de la mise sur le marché du princeps.

[273] La procédure de recueil des effets indésirables rencontre cependant des difficultés en milieu libéral. En effet lorsqu'un médecin prescrit un médicament princeps qui est substitué par le pharmacien, le médecin ignore le nom du fabricant du médicament générique. Si un patient lui fait part de la survenue d'effets indésirables, le médecin doit chercher les coordonnées du pharmacien puis lui téléphoner pour connaître le nom du fabricant du médicament générique. Cela occasionne une perte de temps pour le praticien et constitue donc un frein pour la déclaration.

⁶⁷ Article L. 5121-25 du CSP : Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés à l'article L. 5121-1 dont ils ont connaissance. »

- [274] Pour faciliter la connaissance du médicament délivré, le médecin et les centres régionaux de pharmacovigilance pourraient consulter le dossier pharmaceutique du patient ou DP⁶⁸, si celui-ci en dispose, ce qui leur ferait gagner un temps précieux et éviterait tout risque d'erreur. Malheureusement, la gestion et la consultation du DP sont réservées au seul pharmacien⁶⁹.
- [275] La problématique est différente en établissement de santé puisque le médicament est détenu à la pharmacie et dans les armoires de service, ce qui facilite la recherche du nom du fabricant.
- [276] Les fabricants de médicaments princeps ont indiqué à la mission qu'ils recevaient par les professionnels de santé, des informations relatives à des effets indésirables pour des médicaments génériques. Le médecin qui n'a pas été informé de la substitution ou qui n'a pas pris le temps de rechercher le nom du fabricant peut alerter le laboratoire fabricant du princeps. Celui-ci après vérification des numéros de lot et de la date de péremption déterminera s'il s'agit d'un médicament princeps ou d'un médicament générique. Dans tous les cas, il a cependant l'obligation⁷⁰ d'alerter le service de pharmacovigilance de l'ANSM, soit immédiatement dans le cas d'un effet indésirable grave, soit de façon périodique pour les autres effets indésirables. Le texte est cependant peu explicite dans l'éventualité d'un fabricant d'un médicament princeps recevant une déclaration concernant un médicament générique d'un autre fabricant.
- [277] Lors de ses investigations, le centre régional de pharmacovigilance travaille avec la DCI puisqu'un effet indésirable est, sauf cas particulier d'une allergie à un excipient, directement imputable au principe actif. Le dictionnaire des médicaments de la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV) contient plus de 45 000 produits (ex : Doliprane®) ou spécialités (ex : Doliprane 500mg comprimé® ; Doliprane suppositoire® ...), codables lors de la saisie des cas d'effets indésirables par les centres régionaux de pharmacovigilance. Ces produits ou spécialités ne sont pas identifiés comme princeps ou génériques au sein du dictionnaire des médicaments de la BNPV, ce qui rend impossible toute analyse comparative entre médicaments princeps et génériques.

2.5. Les matières premières à usage pharmaceutique utilisées pour les médicaments princeps et génériques ne sont pas exemptes de facteurs de risque⁷¹

- [278] Les matières premières à usage pharmaceutique entrent dans la composition des médicaments et doivent être conformes aux spécifications précisées dans les dossiers d'autorisations de mise sur le marché. Elles se décomposent en deux catégories, les principes actifs et les excipients qui ne sont ni soumis à la même réglementation ni aux mêmes contrôles et inspections. Ainsi les dossiers des principes actifs font l'objet d'une évaluation scientifique et les sites de production sont soumis à inspection tandis que les excipients, sauf s'il s'agit de nouvelles substances, ne sont pas soumis à évaluation et leurs sites de production ne sont pas inspectés.

⁶⁸ Le Dossier Pharmaceutique est un outil professionnel développé par l'Ordre des pharmaciens, destiné à sécuriser la dispensation au bénéfice de la santé des patients.

Il recense, pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie qui le souhaite, tous les médicaments (prescrits ou conseillés par un pharmacien) qui lui ont été délivrés au cours des quatre derniers mois et permet ainsi d'éviter les risques d'interaction entre médicaments et traitements redondants.

⁶⁹ Le rapport IGAS : « pharmacie d'officines : rémunération, mission, réseau » avait préconisé l'octroi d'une possibilité de consultation du DP aux médecins

⁷⁰ Article L. 5121-25 du CSP : « Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou un produit mentionnés à l'article L. 5121-1 est tenu de respecter les obligations qui lui incombent en matière de pharmacovigilance et, en particulier, de mettre en œuvre un système de pharmacovigilance ainsi que d'enregistrer, de déclarer et de suivre tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés au même article L. 5121-1 dont il a connaissance et de mettre en place des études post-autorisation mentionnées à l'article L. 5121-8-1 dans les délais impartis ».

⁷¹ L'annexe 2 relative aux matières premières à usage pharmaceutique complète ce chapitre

[279] Aujourd'hui la production des matières premières est mondialisée, ce qui rend difficile le contrôle des fabricants et est à l'origine d'une partie des ruptures de stock. Les contrôles analytiques réalisés ne mettent cependant pas en évidence de non conformités majeures contrairement aux inspections.

2.5.1. Une production mondialisée source d'une partie des ruptures de stock des médicaments

[280] Les matières premières ont été longtemps fabriquées en Europe mais l'industrie chimique s'est mondialisée et on estime aujourd'hui que 60⁷² à 80 % des matières premières sont fabriquées dans les pays tiers, principalement en Inde et en Chine. Le nombre de fabricants n'est pas connu précisément dans la mesure où les sites de production ne font l'objet ni d'une autorisation ni d'une déclaration auprès des autorités sanitaires⁷³. Ils sont aujourd'hui plusieurs milliers. La Chine en compterait plus de 5000 sur son territoire⁷⁴. Selon les professionnels rencontrés par la mission, les fabricants de médicaments princeps utilisent les mêmes sources d'approvisionnement que les fabricants de médicaments génériques.

[281] D'un système intégré de production sur un site, les procédés de synthèse ont été scindés en de multiples étapes dont certaines sont sous traitées, ce qui rend difficile leur traçabilité. Cette mondialisation, allant de pair avec une réduction drastique des sources d'approvisionnement, peut selon un récent rapport de l'Académie de pharmacie entraîner un phénomène de pénurie et de ruptures de stock⁷⁵. La FDA a réalisé en 2011 une étude sur le phénomène croissant des ruptures de stock de médicaments aux Etats-Unis et a mis en évidence que 14 % des ruptures de stocks avaient pour origine une difficulté d'approvisionnement en matières premières⁷⁶. Selon une étude de l'IMS⁷⁷, les médicaments génériques, notamment injectables, représentent 83 % des ruptures de stock. Dans ses recommandations, la FDA incite les fabricants à avoir plusieurs sources d'approvisionnement de leurs principes actifs.

2.5.2. Les principes actifs sont évalués dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché

[282] Le dossier d'AMM doit comporter pour les principes actifs un « Active Substance Master File, ASMF » (appelé précédemment Drug master file, DMF) comprenant des informations sur la synthèse et les contrôles afférents. L'ASMF est étudié par les autorités procédant à l'évaluation du dossier d'AMM.

[283] Pour simplifier les démarches des fabricants, la Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (DEQM) a été créée. Cet organisme international qui prépare notamment les monographies de la pharmacopée européenne peut, sur la base du volontariat, délivrer un certificat de conformité à la pharmacopée (CEP) après évaluation d'un dossier technique. Ce certificat valable sur l'ensemble du territoire européen se substitue à l'ASMF pour l'obtention de l'AMM. En 2011, le DEQM, a évalué 372 nouveaux dossiers et a révisé 1186 dossiers⁷⁸.

⁷² <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/publication/con152768.pdf>

⁷³ La directive européenne 2011-62 impose cette obligation de déclaration à partir de 2013

⁷⁴ Source : chamber of commerce for import and export of medicine and health products

⁷⁵ Rapport de l'académie de pharmacie « matières premières pharmaceutiques, mondialisation et santé publique, recommandations », 2011

⁷⁶ A Review of FDA's Approach to Medical Product Shortages, octobre 2011

⁷⁷ Drug Shortages: A closer look at products, suppliers and volume volatility. Report by the IMS Institute for Healthcare Informatics, novembre 2011.

⁷⁸ EDQM, certification of suitability to monographs of the European pharmacopoeia, monthly report, December 2011

2.5.3. Les matières premières sont contrôlées à de multiples niveaux

[284] Les matières premières font l'objet d'un triple contrôle : par le fabricant avant la mise en production, par les laboratoires de contrôle de l'ANSM et par les autorités européennes dans le cadre d'une surveillance du marché.

- Les contrôles par les fabricants

[285] Avant son utilisation dans la fabrication d'un médicament, chaque lot de matière première (principe actif et excipient) doit faire l'objet, par le fabricant du médicament, d'un contrôle chimique et/ou bactériologique pour vérifier les caractéristiques de la matière et sa conformité aux spécifications mentionnées dans le dossier d'AMM. Cependant ce contrôle ne permet pas de détecter toutes les anomalies puisqu'il est couramment admis que ne sont découvertes que les substances recherchées. En cas de non-conformité, le fabricant, selon les règles de bonnes pratiques de fabrication et l'obligation de respect de l'AMM, doit refuser le lot en question et donc ne pas l'utiliser. Pour compléter le dispositif de contrôle, les fabricants doivent réaliser régulièrement des audits des fabricants de matières premières.

- Les contrôles par l'ANSM

[286] Dans sa mission de surveillance du marché, l'ANSM réalise régulièrement des campagnes de contrôles, soit dans un cadre européen soit de sa propre initiative. Ces contrôles visent des principes actifs utilisés dans des médicaments princeps et/ou génériques.

[287] Deux bilans portant sur les années 1999-2008 et 2007-2011 ont été publiés par l'ANSM.

[288] De 1999 à 2008, 934 lots de matières premières utilisées dans les médicaments génériques ont été contrôlés. Le taux de non conformité de 4,1 % est jugé faible par l'ANSM. On peut noter que les non conformités sont plus élevées dans les pays tiers (4,9 % versus 3,7 %) et que la possession d'un CEP apparaît être un gage de qualité en Europe contrairement aux fabricants situés dans les pays tiers.

[289] De 2007 à 2011, les laboratoires de contrôle de l'ANSM ont poursuivi leur travail de contrôle en analysant 626 lots de matières premières de 58 familles thérapeutiques. Ils n'ont mis en évidence qu'un faible taux de non conformité, voisin de 4 %, portant sur des teneurs en impuretés et des teneurs en eau légèrement supérieures aux limites enregistrées. Le taux de non-conformité apparaît donc stable par rapport aux analyses réalisées durant la période 1999-2008.

- Les contrôles par les autorités européennes

[290] Les autorités européennes procèdent à un contrôle régulier des principes actifs et des médicaments présents sur le marché européen via trois dispositifs selon la procédure d'AMM.

[291] Pour les médicaments ayant obtenu une AMM par la procédure centralisée, une approche coordonnée du contrôle de la qualité de ces produits a été mise en œuvre en 1999 par la DEQM chargée de coordonner l'échantillonnage et les essais par les différents laboratoires des Etats membres. La liste des produits à inclure est depuis 3 ans constituée après une analyse de risque. Le programme de travail 2011 comprenait 30 médicaments à usage humain et 8 médicaments à usage vétérinaire. Le principe actif a été contrôlé pour 9 produits. Le programme CAP 2011 comprenait pour la première fois un groupe de médicaments génériques.

- [292] Pour les médicaments ayant obtenu une AMM selon une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, un programme de contrôle a été mis en œuvre en 2000 et 2005. Ce programme a été lancé sur la base du volontariat des Etats membres et est coordonné par la DEQM. Actuellement, environ 500 médicaments par an dont les médicaments génériques font l'objet d'essais de contrôle qualité à travers ce programme.
- [293] Les résultats de ces contrôles, montrant un taux de conformité de plus de 95 % (cf. supra tableau 8), sont jugés satisfaisants par les autorités européennes.

2.5.4. Les inspections des sites de production de matières premières sont peu nombreuses et mettent en évidence de graves dysfonctionnements

- [294] Les fabricants de matières premières à usage pharmaceutique sont soumis à des inspections conduites par les autorités sanitaires de leur pays d'implantation, par les autorités sanitaires des pays autorisant le médicament et par la DEQM lorsque le fabricant a fait une demande de certificat de conformité à la pharmacopée et par l'organisation mondiale de la santé dans le cadre de son programme de préqualification.
- [295] Sur la période 2006-2011, l'ANSM a réalisé annuellement 88 inspections selon une répartition 75/25 entre la France et les pays tiers, notamment en Inde et en Chine. Il faut souligner que 60 % des sites français déclarés auprès de l'ANSM n'ont pas été encore inspectés. Selon le bilan fourni par l'ANSM, le nombre de sites non conformes est significativement plus élevé en pays tiers avec un niveau de conformité très hétérogène. De même le nombre d'écarts majeurs relevés au cours des inspections est 6 fois plus élevé en pays tiers. Ils portent soit sur des risques élevés de contamination par d'autres matières ou par l'environnement, soit sur des défaillances du système qualité et/ou documentaires. Des cas de falsifications ont été également observés (par exemple : dissimulation de locaux ou d'équipements non conformes aux BPF, manipulation de données analytiques afin d'obtenir des résultats conformes aux spécifications, création de documents manquants).

L'affaire des héparines contaminées⁷⁹

En janvier 2008, la Food and Drug Administration américaine a été alertée de la survenue de troubles allergiques potentiellement mortels, apparaissant immédiatement après l'injection d'héparine sodique. Au total 81 personnes sont décédées et 800 patients ont été victimes de réactions allergiques plus ou moins sévères. L'enquête a rapidement mis en évidence la présence d'une substance toxique : la chondroïtine persulfatée. Or, l'héparine est essentiellement fabriquée en Chine à partir d'intestins de porcs dont l'extraction est parfois réalisée dans des fermes. Les experts ont soupçonné très fortement les producteurs chinois, en manque de matières premières, d'avoir frauduleusement rajouté de la chondroïtine dans certains lots parce que ce produit est capable, lors des tests effectués par les laboratoires pharmaceutiques, de mimer l'efficacité anticoagulante de l'héparine.

Depuis cette affaire, la FDA a ouvert 3 antennes en Chine renforçant son pouvoir d'information et de contrôle.

⁷⁹ Source : le figaro santé du 25 avril 2008

[296] Chaque pays européen peut réaliser des inspections mais il n'existe pas de données centralisées du résultat de ces inspections. Au niveau européen, une base de donnée « Eudra GMP » a été créée pour recenser les certificats de conformité aux bonnes pratiques de fabrication (GMP) délivrés par toutes les autorités nationales et les non conformités. Cette base est cependant incomplète puisque deux pays majeurs, l'Italie et l'Allemagne, ne l'alimentent que très partiellement.

[297] La DEQM procède à une analyse de risque et réalise annuellement entre vingt et trente inspections principalement en Asie. Depuis 1999, 251 inspections ont été conduites. Leur résultat est inquiétant car le taux de sites non-conformes a atteint 32 % en 2011. La DEQM argumente ce haut taux de non-conformité comme étant sa capacité à identifier les sites à risque. Si cette explication peut être retenue, la mission constate que le nombre d'inspections, réalisées de surcroît de façon non inopinée, reste très faible au regard du nombre important de sites de production en pays tiers. Ce haut taux de non-conformité pourrait également signifier que le secteur de la production des matières premières comporte un nombre important d'entreprises ayant un niveau qualité insuffisant au regard des normes européennes.

[298] De plus, la DEQM a découvert des pratiques de falsification de données qui l'ont conduite à annuler immédiatement les certificats de conformité de 4 entreprises et à publier un encart sur son site Internet⁸⁰. La découverte de telles pratiques est inquiétante alors que l'Europe a publié de nouvelles règles en matière de matières premières (voir infra).

2.5.5. Une directive européenne controversée

[299] La directive européenne de 2011 relative à la lutte contre les médicaments falsifiés⁸¹, applicable en 2013, édicte de nouvelles règles en matière de fabrication, de contrôle et d'importation des matières premières à usage pharmaceutique. Même si elle permettra d'améliorer le niveau de qualité et de sécurité, certaines de ses dispositions sont critiquées. Ainsi, parmi les différentes mesures, certaines s'avèrent plus particulièrement problématiques :

- seules les matières premières importées sont couvertes par le champ de la directive. Ainsi les produits finis ou semi finis (comprimés non conditionnés par exemple) fabriqués dans les pays tiers ne sont pas soumis à ces nouvelles contraintes. Un fabricant de médicament situé en pays tiers peut donc incorporer des matières premières ne répondant pas à ces nouvelles exigences de qualité européennes puis exporter vers l'Europe les médicaments fabriqués⁸² ;
- les matières premières à usage vétérinaire ne sont pas couvertes par le champ de la directive alors que ces matières premières peuvent ensuite être utilisées dans la fabrication des médicaments à usage humain ;
- l'autorité du pays exportateur devra établir une confirmation écrite, pour chaque substance et chaque site de fabrication, de la conformité à des standards de production européens, du fait qu'il est régulièrement inspecté (y compris de façon inopinée) et que les cas de non-conformité seront portés à la connaissance des autorités Européennes. Une copie de cette confirmation écrite devra accompagner chaque livraison en Europe. Les matières premières à usage pharmaceutique étant produites sur plusieurs milliers de sites, on peut légitimement s'inquiéter de l'absence de ressources pour réaliser toutes ces inspections. D'autre part, le risque de production de faux certificats et de corruption est réel ;

⁸⁰ http://www.edqm.eu/medias/fichiers/cas_de_falsification_de_donnees_dans_le_cadre_de_1.pdf

⁸¹ Directive 2011/62/ UE du parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés

⁸² <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/publication/con152768.pdf> (point 34)

- l'importateur et les fabricants d'excipients doivent être soumis aux inspections alors que le nombre d'inspecteurs est déjà insuffisant pour couvrir le champ des fabricants de principes actifs.

[300] La mise en œuvre de cette directive impliquera un renforcement des moyens d'inspection dans un contexte de crise et de réduction des dépenses publiques, ce qui peut s'avérer problématique dans certains pays.

[301] Devant les difficultés attendues de mise en œuvre de cette directive on peut s'attendre à une application tronquée de celle-ci ou à des ruptures d'approvisionnement comme le craignent les autorités européennes⁸³, britannique⁸⁴, l'académie de pharmacie et l'industrie pharmaceutique.

3. LE MODELE MEDICO ECONOMIQUE PARVIENT DE PLUS EN PLUS DIFFICILEMENT A CONCILIER LES INTERETS DES DIFFERENTS ACTEURS

[302] Le médicament est à la croisée de plusieurs logiques qui peuvent paraître divergentes voire contradictoires en fonction de la position des acteurs. Si pour les assureurs du régime obligatoire et les opérateurs complémentaires, la baisse des prix des médicaments, notamment par la promotion des médicaments génériques, reste un levier puissant d'économies, la mission tient à souligner que les enjeux industriels du secteur du médicament doivent également être pris en compte, tant en termes de recherche-développement, de localisation d'activités (et de risques de délocalisation) qui interrogent tant la structure des coûts, le niveau des prix, que la stabilité du cadre législatif, réglementaire et conventionnel d'exercice de l'activité.

[303] Enfin, la place prise aujourd'hui par les génériqueurs dans l'équilibre économique global des pharmacies d'officine conduit à réinterroger les moyens mobilisés pour financer ce réseau.

[304] C'est à l'aune de ces enjeux que doivent être appréhendés les moyens d'actions mobilisables.

3.1. Des acteurs aux intérêts contradictoires

3.1.1. Pour les assureurs, les médicaments génériques représentent encore un gisement important d'économies potentielles

[305] Les assureurs, obligatoire et complémentaire, sont confrontés à des enjeux contradictoires : la nécessité de maîtriser les dépenses de santé qui augmentent tendanciellement plus vite que le produit intérieur brut, tout en garantissant la qualité de la prise en charge et l'accès aux soins mais aussi en préservant l'innovation pharmaceutique, capitale pour la santé publique.

[306] En ce qui concerne le poste « médicament remboursable », le régime obligatoire prend en charge la dépense à hauteur de 76 %⁸⁵, soit 20,7Mds€ (sur un marché remboursable de 27Mds€). Le régime complémentaire prend en charge quant à lui 21 % de la dépense soit 5,7 Mds€ et les ménages 3 % soit 614M€ (franchise de 0,50€ par boîte de médicament payée par le patient, plafonnée à 50€ par an). Le médicament est en outre le premier poste de dépense des assureurs complémentaires (26 % de la totalité des soins et produits de santé remboursés par le régime complémentaire).

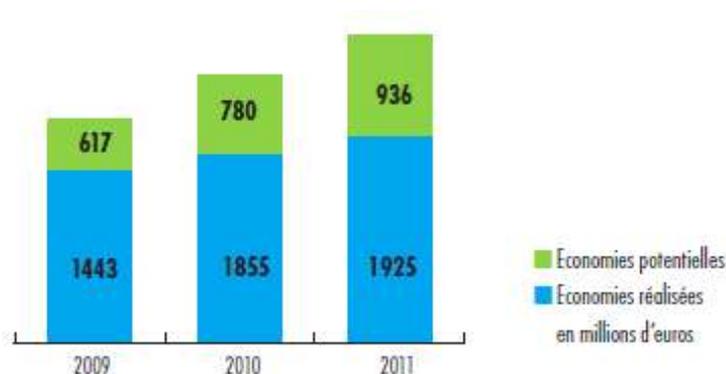
⁸³ EMA, Potential shortages caused by non-compliance with Art. 46b2b of Directive 2011/62/EU

⁸⁴ <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/publication/con152768.pdf>

⁸⁵ Source : CNAMTS

- [307] La décélération progressive du poste des dépenses des médicaments (+1,5 % en 2011 contre +1,8 % en 2010) confirme l'efficacité d'une politique dynamique en la matière.
- [308] Les médicaments génériques ont en effet permis une économie cumulée d'environ 10Mds€ depuis 2002 pour l'ensemble des assureurs.
- [309] Cette maîtrise médicalisée a certes donné de premiers bons résultats mais les économies potentielles auraient pu être plus élevées si la substitution avait été totale comme le montre le graphique ci-dessous :

Graphique 1 : Evolution des économies liées aux médicaments génériques (régimes obligatoire et complémentaire)



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

- [310] Suite à l'échec relatif du contrat d'amélioration des pratiques individuelles (CAPI) concernant les incitations des médecins à prescrire davantage dans le répertoire (cf. encadré ci-dessous) et à l'essoufflement du taux de substitution⁸⁶, de nouvelles conventions pour les pharmaciens et les médecins ont été signées avec l'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) respectivement les 4 avril 2012 et 26 juillet 2011 afin, notamment, de renforcer les objectifs de substitution et de prescription dans le répertoire.

Le contrat d'amélioration des pratiques individuelles (CAPI)

Le CAPI a été mis en place en 2009. Il s'agissait d'un contrat établi en dehors du cadre conventionnel par l'assurance maladie et le médecin libéral conventionné sur la base du volontariat. Ce contrat a introduit pour la première fois en France une rémunération conditionnée à l'atteinte d'objectifs de santé publique (suivi des patients, actes de prévention, suivi des pathologies chroniques) et d'optimisation des dépenses. Il incitait ainsi à la prescription dans le répertoire des génériques dans les classes les plus prescrites. Seize objectifs étaient fixés et l'assurance maladie rémunérait le médecin s'il atteignait au moins 25 % de l'objectif cible. En 2011, 16 000 médecins généralistes avaient signé ce CAPI.

Si la CNAMTS fait un bilan positif du CAPI estimant à 70 % le nombre de signataires ayant reçu une prime, les objectifs concernant la prescription dans le répertoire n'ont pas été atteints comme le montre le tableau ci-dessous.

Tableau 9 : Objectifs et indicateurs de prescription dans le répertoire inscrits dans le CAPI

⁸⁶ Le taux de substitution est passé de 82 % en 2008 sur le répertoire de juin 2008 à 72 % en janvier 2012 sur le répertoire de juin 2011, soit un taux inférieur de 8 points à l'objectif fixé de 80 %

Prescription dans le répertoire	Seuil atteint à fin mars 2012	Objectif cible
Des antibiotiques	82 %	90 %
Des anti ulcéreux	83 %	90 %
Des statines	42 %	70 %
Des antihypertenseurs	69 %	65 %
Des antidépresseurs	68 %	80 %

Source : CNAMTS

- Concernant le taux de substitution :

[311] La nouvelle convention pharmaceutique a fixé aux pharmaciens un objectif de 85 % d'ici fin 2012. Le taux de substitution moyen en janvier 2012 étant de 72 % et un point de substitution étant estimé par l'assurance maladie à un gain de 14M€, l'atteinte de cet objectif ambitieux permettrait une économie de 182M€.

- Concernant le taux de prescription dans le répertoire :

[312] La nouvelle convention médicale généralise à l'ensemble des médecins la rémunération à la performance (P4P), versée en fonction de l'atteinte d'objectifs de santé publique et d'efficience. Cette convention médicale est une avancée dans le sens où elle généralise les objectifs de prescription dans le répertoire à l'ensemble des médecins généralistes et est destinée à se développer pour la totalité des spécialités.

[313] Néanmoins, les objectifs de prescription dans le répertoire restent inchangés par rapport au CAPI et ont même diminué pour les anti-ulcéreux. Ces objectifs ne représentent en outre que 290 points sur les 1300 qui serviront de base à la rémunération à la performance. Enfin, il convient de rappeler que l'incitation financière reste faible, puisque dans le cadre du CAPI, la rémunération supplémentaire (2030€/an) versée représentait encore une part très faible de la rémunération totale des médecins libéraux. Celle-ci a représenté, pour le CAPI, à peine 1 % des honoraires totaux en moyenne.

[314] Compte tenu de ces éléments, on peut douter de l'efficacité de cette mesure. Rien ne permet d'affirmer, au vu du simple maintien du dispositif déjà existant dans le CAPI, que les prescripteurs se mobiliseront davantage et que les objectifs seront davantage atteints alors que ceux-ci ne l'ont pas été par les premiers signataires.

[315] Or cet enjeu de la prescription dans le répertoire est primordial, d'une part car elle est indispensable pour améliorer le taux de substitution et d'autre part, car il s'agit de la source d'économie la plus décisive, 1 point de prescription dans le répertoire représentant 89M€ d'économies potentielles.

[316] Il conviendrait par conséquent à la fois de renforcer l'incitation financière et de prendre des mesures plus contraignantes pour les prescripteurs. (cf. infra).

- Le régime administré du prix des médicaments dont les génériques ne garantit pas aux assureurs le prix le plus bas

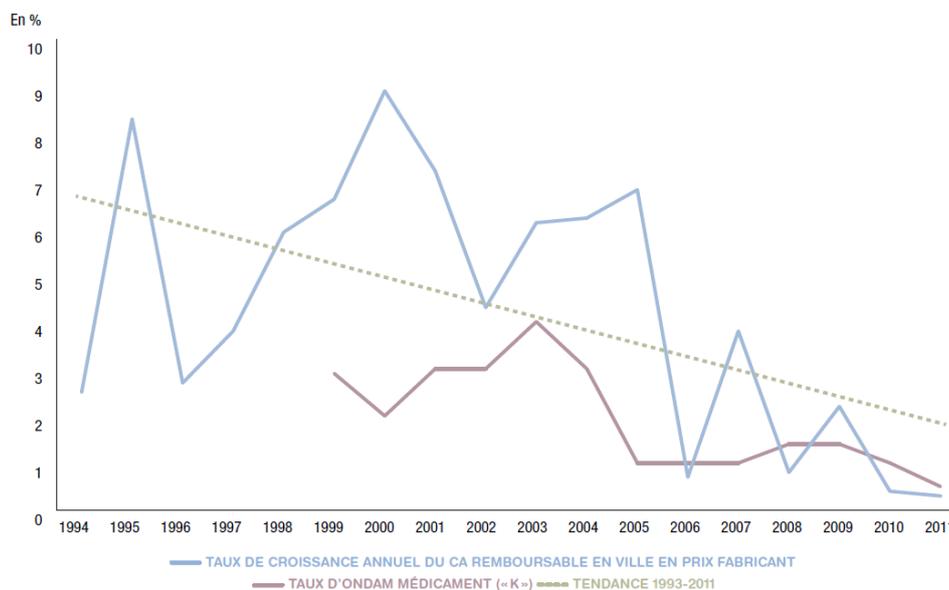
- [317] Malgré la décote de 60 %, la CNAMTS estime que les prix des médicaments génériques sont nettement plus élevés en France que dans la plupart des pays européens (cf. supra partie 1.1). L'Allemagne est sous doute le pays auquel la France peut le mieux se comparer. Si la France alignait le prix de ses génériques (15ct l'unité de prise) sur celui de l'Allemagne (12 ct l'unité de prise), le gain potentiel pour l'assurance maladie serait de 390M€⁸⁷.
- [318] D'autres pays ont mis en place des dispositifs qui répartissent mieux sur l'ensemble des acteurs la charge des dépenses de médicaments, comme des tarifs forfaitaires de responsabilité qui laissent un reste à charge au patient lorsque celui-ci refuse un médicament générique (cf. infra) ou la récupération par l'assureur d'une partie de la marge générée par les pharmaciens en tant qu'acheteur des médicaments.
- [319] L'enjeu en termes d'économies potentielles est donc élevé pour les assureurs. Il s'agit de profiter de la perspective proche de tombée des brevets pour générer un maximum de rendement.

3.1.2. Le ralentissement de la croissance et la baisse des prix fragilisent un secteur industriel en pleine restructuration

3.1.2.1. L'industrie du médicament subit en France le fort ralentissement de la croissance de son chiffre d'affaires remboursable

- [320] Les politiques de maîtrise des dépenses de santé, en jouant sur le levier des prix des médicaments, ont largement ralenti la croissance du chiffre d'affaires remboursable des industries du médicament.

Schéma 3 : Evolution du taux de croissance annuel du chiffre d'affaires annuel remboursable en ville et ONDAM médicament (en %)



Source : LEEM : rapport moral 2011

⁸⁷ Source : étude CNAMTS de comparaison européenne des prix des médicaments génériques précitée

- [321] Alors que le taux de croissance du chiffre d'affaires annuel moyen du médicament remboursable s'établissait à 6 % pour la période 2000-2005, il a été ramené à 1,5 % pour la période 2006-2011. L'objectif pour 2012 est une croissance des dépenses de médicaments remboursables limitée à 0,5 %.
- [322] A l'automne 2011, les deux plans de réduction des déficits ont ramené l'objectif de croissance de l'ONDAM de 2,8 % à 2,5 %. D'après le LEEM⁸⁸, la part des économies touchant le secteur du médicament remboursable, notamment avec la vague de baisse des prix décidée, s'élève à plus de 900 millions d'euros contre 400 à 500 millions d'euros les années précédentes.
- [323] La poursuite nécessaire de l'effort de réduction du déficit de l'assurance maladie contraindra par ailleurs sur le long terme la croissance du chiffre d'affaires remboursable. Cette donnée structurelle représente un des enjeux majeurs pour le secteur industriel des médicaments, notamment par la nécessité de trouver de nouveaux relais de croissance, mais également de préserver l'outil de production.

3.1.2.2. Le développement des médicaments génériques est un des facteurs clefs de la reconversion de l'industrie du médicament

- [324] La part en valeur des génériques dans le marché des médicaments remboursables a cru de 2 % en 2000 à 13 % en 2012. Les incitations conventionnelles vis-à-vis des médecins et des pharmaciens (cf. supra), la volonté des pouvoirs publics d'accroître la part des médicaments génériques en France et la tombée dans le domaine public de nombreux brevets d'ici 2017 (cf. infra) garantissent une croissance importante de ce marché dans les années à venir.
- [325] Par ailleurs, les industries du médicament générique sont essentiellement basées en France ou sur le territoire de l'Union européenne comme le montre le tableau ci dessous

Tableau 10 : Localisation des sites de production des médicaments génériques commercialisés en France

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

Source : Gemme

- [326] Ainsi, plus de 96 % des 614 millions de boîtes de spécialités génériques délivrées en France en 2011 ont été produites en France ou dans un autre pays de l'Union.

3.1.2.3. Une industrie en profonde mutation

- [327] Le secteur industriel du médicament connaît une profonde mutation depuis les années 90. La baisse tendancielle du prix du médicament (notamment remboursable) ainsi que l'accroissement de la pression concurrentielle (développement des médicaments génériques, montée en puissance de nouveaux acteurs, notamment indiens et chinois) ont conduit les laboratoires pharmaceutiques à revoir leur organisation globale et leur modèle économique.

⁸⁸ LEEM, Bilan économique 2012

- [328] Longtemps fondée sur une intégration complète au sein du même laboratoire des différents métiers (recherche, fabrication du principe actif, fabrication et conditionnement du médicament, commercialisation), leur organisation connaît aujourd'hui des inflexions majeures liées au processus d'externalisation.
- [329] Alors que le modèle traditionnel des grandes entreprises pharmaceutiques organisait une intégration verticale de la production de médicaments, la tension sur les prix les conduit de plus en plus à avoir recours à des sous-traitants.
- [330] Ce recours massif à la sous-traitance, particulièrement marquée pour la fabrication des médicaments génériques, mais non limitée à elle seule, se fonde sur la montée en puissance d'un nouvel acteur, le façonnier, qui se charge de la production des médicaments, notamment génériques, pour le compte de laboratoires exploitants.
- [331] Les sous-traitants pharmaceutiques sont devenus des acteurs majeurs de l'industrie du médicament. Ils représentent aujourd'hui environ 6000 emplois, répartis sur 230 sites industriels. Sur ce secteur d'activité, la France occupe le premier rang européen, avec 20 % de la sous-traitance pharmaceutique de l'Union européenne pour un chiffre d'affaires prévisionnel de près de 2 milliards d'euros en 2012⁸⁹.
- [332] La restructuration industrielle s'est construite sur un modèle économique de cession des usines incluant la reprise de l'outil industriel pour l'euro symbolique avec un contrat de fabrication, d'une durée de 2 à 8 ans, pour les médicaments précédemment fabriqués sur le site. Le façonnier doit alors chercher à diversifier sa production durant cette période. Ce mouvement tend par ailleurs à s'accélérer, plus de 35 usines ayant changé de propriétaires en moins de 10 ans.
- [333] Cette nouvelle organisation témoigne de la profonde restructuration en cours dans le secteur, permettant notamment la préservation de sites industriels et des emplois qui y sont attachés. Toutefois, elle n'est pas sans enjeux et risques, liés notamment à la capacité à trouver de nouveaux marchés pour les sous-traitants, à la capacité à conduire un dialogue social constructif entre le nouvel employeur et les salariés repris et à présenter une structure de coûts de nature à affronter un marché très concurrentiel dans lequel la rentabilité est dictée par les volumes.
- [334] Si la mission n'a pas disposé d'éléments suffisants pour objectiver la structure des coûts de sous-traitants, elle a néanmoins pu évaluer en première approche une moyenne pondérée des déterminants de leur construction. Ils s'établiraient de la manière suivante selon les informations recueillies par la mission lors des entretiens :
- pour un médicament dont le prix de revient industriel s'établirait à 1 euro, la part des principes actifs serait de 50 centimes, la part du façonnier de 50 centimes ;
 - au sein de la part du façonnier, les achats divers (excipients, éléments de conditionnement ...) représenteraient 33 %, soit environ 16 centimes ;
 - sur les 34 centimes restants, 15 centimes iraient à la main d'œuvre, 15 centimes aux autres charges extérieures et 4 centimes au résultat net.
- [335] En conséquence, le poids de la main d'œuvre dans la structure des coûts ne s'élèverait qu'à 15 % du prix de revient industriel.

⁸⁹ Source : LEEM

- [336] Si ces chiffres doivent être maniés avec précaution et demandent à être confirmés, ils montrent néanmoins qu'une voie étroite est néanmoins possible pour maintenir des activités industrielles de sous-traitance en France et dans l'Union européenne, le gain sur les coûts salariaux dans l'hypothèse de délocalisation pouvant être en partie remis en cause par les coûts supplémentaires liés aux transports. Par ailleurs, la proximité du lieu de production garantit la sécurité d'approvisionnement.
- [337] L'optimisation de l'outil industriel peut également passer soit par la création d'une ligne générique venant compléter l'offre princeps, soit par la mise en concurrence interne des sites industriels, ces derniers étant amenés à produire des médicaments génériques et princeps pour des laboratoires différents.
- [338] Ainsi coexistent, à côté des laboratoires princeps, des intervenants nombreux (génériqueurs, façonniers) qui créent un paysage beaucoup moins homogène et intégré que par le passé. Ce mouvement d'externalisation démontre néanmoins que le secteur industriel du médicament générique est très sensible à la variation des prix et des modifications du cadre d'exercice, les taux de rentabilité constatés des génériqueurs s'établissant à des niveaux faibles et bien inférieurs à celui de la moyenne du secteur pharmaceutique.
- [339] In fine, la part croissante des génériqueurs et des sous-traitants dans la chaîne de la valeur constitue un indice fort d'une restructuration importante du secteur pharmaceutique.
- [340] Le risque est élevé d'assister à des mouvements de délocalisation dans les mois et les années à venir si la pression sur les prix est trop forte et trop rapide. Pour les industriels, une baisse lente et connue leur permettrait d'anticiper les restructurations et de faire de la qualité des produits fabriqués un atout concurrentiel sur les marchés national, européen et international.
- [341] Par ailleurs, la fragmentation de l'activité de fabrication des médicaments pose le problème central de la transparence de l'information donnée au pharmacien et au patient. En effet, aujourd'hui ne figurent sur la notice que le nom et l'adresse de l'établissement pharmaceutique qui libère le médicament (qui peut être différent de celui qui le fabrique) et de celui qui l'exploite.
- [342] En tout état de cause, il apparaît nécessaire que l'avenir du secteur industriel du médicament puisse donner lieu à des actions coordonnées entre les acteurs industriels et les pouvoirs publics.

3.1.3. Les médicaments génériques sont devenus une des principales ressources dans l'économie officinale

3.1.3.1. La marge sur les médicaments génériques est en pourcentage le double de celle des princeps

- [343] Depuis la mise en œuvre en 1999 d'un mode de rémunération spécifique pour les médicaments génériques destiné à inciter les pharmaciens à substituer (cf. supra), la marge des officines est devenue largement dépendante des médicaments génériques et le phénomène ne fera que croître avec l'augmentation attendue de leur pénétration.
- [344] En 2008, la Cour des comptes dans son rapport sur la sécurité sociale avait estimé que le taux de marge brute pour les médicaments génériques était de 44 % contre 27 % pour les médicaments princeps. Les génériques qui représentaient 9 % des ventes contribuaient à hauteur de 13 % à la marge des officines. La Cour s'interrogeait sur l'intérêt de maintenir un tel différentiel de marge.

- [345] En 2012, le GEMME estime que la marge sur les médicaments génériques atteint 44 % du prix TTC alors qu'elle est de 21 % pour les médicaments princeps⁹⁰. En appliquant ces ratios, pour un chiffre de vente des médicaments génériques de 4,6Mds€ en 2011⁹¹, le montant de la marge sur les génériques atteindrait alors 2 Mds€. Cette évaluation est à rapprocher de la marge totale (incluant les remises) sur l'ensemble des médicaments remboursés estimée à 6,5 Mds€.
- [346] On constate ainsi un déséquilibre dans la structure de la rémunération des pharmaciens avec une surreprésentation de la marge des médicaments génériques remboursés.

3.1.3.2. La pratique des marges arrières perdue

- [347] Des remises peuvent être consenties par le fabricant et le grossiste aux officines. Elles sont strictement encadrées par le code de la sécurité sociale⁹². Le taux maximum de remise est de 2,5 % du prix fabricant hors taxe (PFHT) pour les princeps. Il est porté à 17 % pour les spécialités génériques et les spécialités non génériques soumises à un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) depuis la loi Chatel du 5 janvier 2008 (passage du taux plafond de 10,74 à 17 % pour les médicaments génériques; évolution de l'assiette de calcul des remises, désormais décomptées sur la base du prix fabricant HT et non du prix de vente). Ce taux maximum inclut les avantages de toute nature consentis par les fabricants.
- [348] Aux remises officielles s'ajoutent des rémunérations versées par les fabricants en contrepartie de services de coopération commerciale qui selon l'article L. 441-7 du code du commerce correspondent à des services rendus par le pharmacien. Ces prestations font en principe l'objet d'un contrat entre la pharmacie et le laboratoire, la première la facturant au second (mais le laboratoire établit le plus souvent contrat et facture, alors que les dispositions légales prévoient que ceux-ci doivent être établis par le pharmacien).
- [349] Afin que ces prestations soient légales, les fabricants de médicaments génériques les font désormais porter sur une gamme accessoire de médicaments de médication familiale non remboursables ou de produits de parapharmacie pour lesquels les remises ne sont pas plafonnées. Elles ne constituent pas à proprement parler des « remises arrières⁹³ » sur la gamme générique.
- [350] Selon les données de la Fiducial, société d'expertise comptable, les prestations commerciales qui représentaient en 2009⁹⁴ environ 14 K€ par pharmacie soit 1 % du chiffre d'affaires, ont atteint 21 K€ en 2010⁹⁵ soit 1,5 % du chiffre d'affaires. Rapportées au nombre total de pharmacies, la mission évalue en conséquence que ces prestations sont passées de 310 M€ en 2009 à plus de 460 M€ en 2010 pour l'ensemble des pharmacies qui se rajoute à la marge légale de 2 Mds€. Ce montant n'a cependant pas pour unique origine les seuls médicaments génériques mais également les médicaments non remboursés et la parapharmacie.

⁹⁰ GEMME, 2012-2017, des pistes pour le développement des médicaments génériques et des économies collectives

⁹¹ Mutualité française, le mémento du médicament 2012

⁹² Article L138-9 du code de la sécurité sociale : « 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.... »

⁹³ Le terme de marge arrière n'est pas défini juridiquement. Le rapport Canivet de 2004 « Restaurer la concurrence par les prix », les définit comme l'ensemble des remises, ristournes et rémunérations de coopération commerciale consenties hors facture par un fournisseur à un distributeur

⁹⁴ Fiducial, Les statistiques professionnelles « pharmacies » 2009

⁹⁵ Fiducial, Le cahier Fiducial du pharmacien 2011

- [351] Ce chiffre très élevé permet de financer de façon non transparente le réseau pharmaceutique. En outre, une partie des sommes serait également captée par les groupements de pharmaciens qui se sont développés ces dernières années, pour financer leur expansion, les dépenses de communication et certains programmes mis en œuvre dans les officines affiliées.

Exemples de prestations commerciales⁹⁶ proposées par les exploitants de médicaments génériques

Le laboratoire A propose :

- Affiche de vitrine : 200 €/mois
- Remise d'une brochure au patient 2,5 € sur la base d'un maximum de 200 brochures/mois
- Présentoir de comptoir : 100 €/présentoir
- Marquage type « stop rayon » : 5€/jour d'exposition
- Panneau vitrine : 700 €/mois

Le laboratoire B propose :

- Réserver plusieurs emplacements au sol pour y apposer des pas de sol visant à développer la communication du laboratoire sur le thème d'une maladie chronique : 1350 €/3 pas/3 mois

La société C, établissement non pharmaceutique, propose une rémunération pour une enquête téléphonique de 10 à 20 min pour connaître le sentiment des patients vis-à-vis des médicaments génériques du laboratoire D. Cette enquête est rémunérée 1300 euros soit un tarif totalement disproportionné au travail demandé au pharmacien

3.2. Des alternatives à un régime de prix administrés existent

- [352] Des modèles économiques différents sont utilisés dans d'autres pays européens. La mission a porté son attention sur 3 d'entre eux : le claw back au Royaume Uni, le jumbo group en Allemagne et l'appel d'offres aux Pays Bas. Elle s'est attachée à les décrire et à en évaluer les avantages et les inconvénients.

3.2.1. Le système de remise sur ristournes (Claw back) mis en œuvre au Royaume Uni

3.2.1.1. Description du dispositif

- [353] La rémunération des officines est déterminée dans le cadre de la convention nationale de la pharmacie. Les pharmacies reçoivent annuellement du National Health Service (NHS) un financement global pour leur fonctionnement hors achat de produits (1.9Md£ en 2006), dont 1.3Md£ provient de paiements forfaitaires ou liés au niveau de service assuré et 500M£ de restitutions sur les marges d'achat

- [354] S'agissant de l'achat et de la délivrance des médicaments, les pharmaciens ont un rôle d'acheteur. Ils mettent en concurrence les laboratoires en négociant avec eux les prix des médicaments, princeps et génériques. Il n'existe pas de plafond pour les remises, les pharmaciens peuvent en théorie obtenir des remises très importantes. Ils peuvent également recourir aux importations parallèles pour les produits de marque vendus moins cher à l'étranger.

⁹⁶ La mission a eu connaissance des propositions financières des laboratoires mais pour des raisons de confidentialité commerciale les a anonymisées

[355] Ils délivrent ensuite ces médicaments gratuitement aux patients (sauf cas particuliers). Les médicaments leur sont ensuite remboursés par les primary care trusts (PCT) . Pour les médicaments génériques, les prix sont fixés par le ministère de la santé (drug tariff) sur la base des prix moyens pratiqués par les fabricants dans leurs ventes aux pharmacies. La concurrence des génériqueurs entre eux aboutit donc à faire baisser leur prix.

[356] De ce fait, les pharmacies réalisent des profits en fonction des ristournes qu'elles ont obtenues des industriels ou des grossistes à l'occasion de leurs négociations. Ces profits sont partagés avec le National Health Service qui en récupère une partie sous la forme d'une remise sur ristournes. Le pourcentage de ces retenues varie d'une pharmacie à l'autre en fonction de leur taille et du volume des ventes réalisées. Les pourcentages sont de l'ordre de 5 % à un peu plus de 10 % du prix de remboursement du médicament générique.

3.2.1.2. Avantages et inconvénients

- Avantages

[357] Le pharmacien (ou les chaînes de pharmacie) négocie, sans plafond de remise, les achats de médicaments ce qui permet de mettre en concurrence tous les fabricants et d'obtenir des remises *a priori* très importantes. Un rapport de la direction du Trésor mentionne que les remises obtenues peuvent atteindre 50 % pour les médicaments génériques⁹⁷. La performance économique de l'achat apparaît donc très intéressante.

[358] Le pharmacien est directement intéressé aux résultats des négociations puisqu'une partie de sa rémunération provient de l'efficacité de la négociation. Ayant à gérer ensuite son approvisionnement, il prendra en compte les capacités du fournisseur à lui livrer en temps et en heure les médicaments. Par ailleurs, pour éviter de gérer un grand nombre de fournisseurs, le pharmacien aura intérêt à limiter leur nombre. Le prix d'achat n'est donc pas le seul critère pris en compte.

[359] L'assureur, avec des procédures très allégées, récupère une part importante de la masse financière dégagée. Il n'assure pas l'organisation d'appels d'offres et n'a pas à se soucier de l'exécution des marchés.

[360] Les acheteurs sont nombreux, ce qui permet d'éviter une concentration du marché et les phénomènes de rupture de stock puisqu'en cas de manque, le patient peut chercher le médicament dans une autre pharmacie qui aura négocié avec un autre laboratoire.

[361] Au final, le prix payé par la collectivité se rapproche du « vrai prix du médicament » puisque les fournisseurs sont en concurrence sans contrainte. Le prix facial a donc une importance relative.

- Inconvénients

[362] Les fabricants ne sont plus protégés par un prix administratif dont on sait qu'il est le plus sans rapport avec le prix de revient industriel et plutôt favorable aux fabricants dans la mesure où ceux-ci sont capables de proposer d'importantes remises sur achats aux pharmaciens.

[363] Ce système avantage les fabricants dont les coûts de production sont les plus faibles (coûts de main d'oeuvre réduits, absence de contraintes environnementales...). Cette mise en concurrence contient donc des risques importants de délocalisation de la production.

[364] L'assureur doit mettre en place un système de vérification des remises obtenues.

⁹⁷ DGTPE, la taxation de l'industrie du médicament, analyse comparative dans sept pays, septembre 2007

[365] Des mécanismes parallèles type prestations commerciales (Cf. supra) peuvent apparaître qui permettront aux pharmaciens de conserver une part plus importante du gain de la négociation.

3.2.2. La mise en place de TFR élargis (les jumbo groups) par l'Allemagne

3.2.2.1. Description du dispositif

[366] En Allemagne, le prix des médicaments est libre et il est pris en charge de façon très large par l'assurance maladie sauf dans certaines circonstances (produit non indispensable pour l'objectif thérapeutique ; traitement d'affections mineures ; indication principale pour l'amélioration de la qualité de vie...).

[367] L'Allemagne a été le premier pays européen à introduire des forfaits de remboursement dont la France s'est inspirée en créant les tarifs forfaitaires de responsabilité. Ces groupes intègrent les princeps et les génériques. Un groupe ne peut être constitué que s'il contient au minimum trois spécialités différentes.

[368] Trois groupes ont été définis :

- niveau 1 : médicaments dont le principe actif est identique et dont la voie d'administration et la biodisponibilité sont comparables ;
- niveau 2 : médicaments dont les principes actifs sont comparables sur les plans pharmacologique et thérapeutique ;
- niveau 3 : médicaments dont l'effet thérapeutique est comparable.

[369] A chaque groupe correspond un forfait de remboursement calculé selon un modèle économétrique prenant en compte les prix des présentations existantes. Le forfait doit se situer dans le premier tercile de la distribution des prix des médicaments inclus dans le groupe. Le patient acquitte la différence lorsque le prix de vente est supérieur au forfait de remboursement.

[370] Lorsque le prix du médicament est supérieur au prix de remboursement, le fabricant est alors tenu d'accorder aux caisses d'assurance maladie un rabais légal. Celui-ci est de 16 % pour les princeps et de 10 % pour les génériques. De plus depuis 2003, les caisses d'assurance maladies peuvent conclure des accords additionnels de rabais avec les fabricants de princeps et/ou de génériques qui se sont traduits par des procédures d'appel d'offres.

3.2.2.2. Avantages/inconvénients

- Avantages

[371] Le prix payé par la collectivité est réduit puisque tous les médicaments d'un même jumbo group sont pris en charge au tarif des médicaments les plus bas.

[372] Le patient s'acquittant d'un reste à charge proportionnel au prix du médicament, les fabricants ont intérêt à s'aligner sur les tarifs des jumbo groups, sinon ils peuvent potentiellement perdre des parts de marchés.

[373] Le reste à charge pour le patient est réduit s'il accepte la dispensation du médicament le moins cher, ce qui renforce l'adhésion du patient à ce dispositif.

- Inconvénients

[374] L'industrie pharmaceutique qui compte encore de nombreux fabricants à visée essentiellement nationale aurait souffert du dispositif⁹⁸ qui tire les prix vers le bas. La mission note cependant que l'industrie pharmaceutique allemande garde la première place en Europe.

[375] Le reste à charge, parfois élevé pour les patients, peut constituer un facteur d'inégalités dans l'accès à l'innovation et aux soins.

3.2.3. Les appels d'offre par les assureurs

3.2.3.1. Description du dispositif mis en œuvre aux Pays Bas

[376] Le 1^{er} juillet 2005, cinq assureurs hollandais couvrant plus de 50 % de la population, rejoints par deux assureurs en 2006, ont engagé une politique groupée de « marques préférentielles ». Il s'agissait pour ces assureurs d'accroître les conditions concurrentielles entre producteurs afin de faire pression sur la baisse des prix. Cette démarche a par ailleurs trouvé une base légale dans la réforme de 2006 permettant à chaque assureur de se lancer individuellement dans cette politique.

[377] Les marques sont dites « préférées » si le prix qu'elles offrent est au maximum 5 % supérieur au prix le plus bas constaté dans la liste des prix (3 % pour les appels d'offres conduits individuellement par les assureurs).

[378] Aujourd'hui, plus de 50 principes actifs sont couverts par la politique de « préférence », et elle s'applique plutôt pour les médicaments pour lesquels existent des médicaments génériques mais peut également intéresser des médicaments de marques non généricables.

[379] Les assureurs ne remboursent que les marques dites « préférées » dans un groupe.

[380] Deux critères essentiels permettent l'éligibilité à l'appel d'offre : le plus important est le niveau de prix, le second réside dans la capacité du fabricant à fournir la totalité du marché potentiel.

[381] La marque est préférée pour une durée de 6 mois (ramenée à 3 mois par certains assureurs). Si le fabricant se révèle incapable de fournir la demande, il ne sera plus retenu lors des appels d'offre suivants.

[382] Les pharmaciens sont exclus de la procédure d'appels d'offre et reçoivent des assureurs la liste des médicaments des fabricants retenus. Si le pharmacien fournit aux patients des médicaments hors liste de marques retenues, ces derniers doivent payer la différence de prix entre le médicament acheté et celui des marques retenues.

⁹⁸ DGTPE, la taxation de l'industrie du médicament, analyse comparative dans sept pays, septembre 2007

3.2.3.2. Avantages/inconvénients

- Avantages

[383] Le prix d'achat par les assureurs est l'un des plus faibles en Europe selon l'étude de la CNAMTS précitée⁹⁹. Les économies pour les assureurs sont donc maximales et supérieures à tous les autres systèmes européens. Elles peuvent ainsi atteindre 90 % du prix fabricant.

[384] Le nombre de fabricants retenus par molécule est réduit, ce qui permet de limiter en théorie les changements de fournisseur et facilite l'observance par les patients qui ne sont pas déstabilisés par un changement de marque lorsqu'ils changent de pharmacie.

- Inconvénients

[385] Les Pays Bas se trouvent confrontés à des fréquentes ruptures de stock car certains fabricants n'ont pas les capacités de production suffisantes pour répondre aux besoins et les fournisseurs qui n'ont pas été retenus se sont retirés du marché.

[386] Les prix sont très bas et encouragent les producteurs à délocaliser leurs productions pour dégager des marges suffisantes. Il faut cependant souligner que les Pays Bas ont de faibles capacités de production, ce qui les rend moins sensibles au risque de délocalisation.

[387] Les délais de livraison s'accroissent et peuvent atteindre 3 à 12 semaines. Ainsi 6 à 8000 patients recevraient par jour un autre médicament que celui désigné par l'assureur par manque de disponibilité.

[388] De plus, les appels d'offre réguliers aboutissent en pratique souvent à des changements de fournisseurs. Il en résulte que de nombreux patients subissent des changements de médicaments non voulus et qui peuvent générer des risques de confusion et d'erreur lors des prises quotidiennes

3.2.3.3. Les appels d'offre réalisés en France par la caisse de sécurité sociale des mines pour les officines minières

[389] En France, la caisse de sécurité sociale des mines (CANSSM) possède 58 pharmacies minières pour lesquelles elle achète les médicaments de manière centralisée selon le code des marchés publics, par des appels d'offres. Elle n'est pas astreinte à un plafonnement des remises imposées aux pharmacies libérales. Une précédente mission de contrôle par l'IGAS de la CANSSM avait analysé l'efficacité économique de ces achats en étudiant les résultats des appels d'offre pour les médicaments génériques, sur une longue période. Il en ressort que les taux de remise sur le prix fabricant hors taxe atteignent, en moyenne selon les marchés, des valeurs comprises entre 55 % et 71 % avec des pointes pour certaines molécules jusqu'à 90 %. Ces taux sont globalement stables depuis 2006. Des entreprises européennes, placées en concurrence avec des entreprises de pays tiers, ont malgré la pression sur les prix réussi à remporter des appels d'offre.

[390] Il faut noter cependant que lors de l'exécution de certains marchés, la CANSSM s'est trouvée confrontée à des ruptures de stock récurrentes chez un des fournisseurs, ce qui l'a conduit à rechercher dans l'urgence d'autres fournisseurs.

⁹⁹ Pour les 74 molécules retenues dans l'étude, le prix moyen est de 0,05 € aux Pays Bas, 0,07 € au Royaume Uni et 0,15 € en France

Tableau 11 : Montant des remises obtenues pour les différents marchés génériques

Année	2006	2007	2008	2009	2010	2010	2011
Nb de références	49	39	30	11	23	125	65
Taux de remise moyen (%)	57,8	63,2	62,8	54,85	70,8	63,2	68,9

Source : Retraitement IGAS, d'après les circulaires marchées de la CANSSM

3.2.4. Le bilan des différents dispositifs

[391] La mission a évalué l'impact des dispositifs étudiés en fonction de 6 critères valorisés sur une échelle à trois niveaux (favorable, neutre, défavorable) afin de les comparer au système français ambulatoire.

Tableau 12 : Analyse de l'impact de différentes politiques des médicaments génériques mises en œuvre en Europe

	Prix administré (France)	Claw back (Royaume Uni)	Jumbo Group (Allemagne)	Appels d'offre par les assureurs (Pays Bas)
Niveau de prix	Défavorable	Favorable	Favorable	Favorable
Intérêt pour l'assureur	Défavorable	Favorable	Favorable	Favorable
Tissu pharmaceutique industriel	Favorable	Neutre	Neutre	Défavorable
Marge officinale	Favorable	Favorable	Neutre	Neutre
Sécurité d'approvisionnement	Favorable	Favorable	Favorable	Défavorable
Accès aux soins/reste à charge	Favorable	Favorable	Défavorable	Défavorable

Source : Mission IGAS

[392] Il ne suffit pas d'additionner les impacts favorables et d'établir un classement pour affirmer qu'un système possède une meilleure efficacité (cf. infra). La sensibilité d'un système à certaines valeurs, tel l'accès aux soins, mériterait qu'une pondération soit définie.

[393] Le choix français d'un régime de prix administré a pour conséquence de maintenir un niveau relativement élevé de prix des médicaments génériques par rapport à certains pays voisins. En revanche, il préserve le tissu industriel et le réseau pharmaceutique.

4. DES LEVIERS EXISTENT POUR REDYNAMISER LA POLITIQUE DU MEDICAMENT GENERIQUE

[394] La redynamisation de la politique en faveur des médicaments génériques impose que soient renforcés ou revus par les pouvoirs publics les leviers d'action dont ils disposent vis-à-vis des médecins, des pharmaciens et des patients. Enfin, il paraît nécessaire qu'une campagne d'information vis-à-vis des professionnels de santé et des patients soit déployée.

4.1. Les gains potentiels pour la collectivité

[395] Les années 2012 à 2017 vont connaître un pic de brevets arrivant à échéance pour de nombreux blockbusters apparus dans les années 80/90. Selon la direction de la sécurité sociale, entre 2012 et 2017, ces tombées de brevets¹⁰⁰ portent sur un chiffre d'affaires hors taxes de 3,126 Mds€ et un montant de dépenses remboursées de 2,67 Mds€ au titre du régime obligatoire (cf. annexe 8). Elles constituent par conséquent une opportunité pour le médicament générique et impliquent potentiellement des économies supplémentaires conséquentes pour la collectivité.

[396] Par ailleurs, la pénétration plus faible en France des médicaments génériques par rapport à d'autres pays comparables permet d'envisager une marge de progression importante.

[397] Sans changer le système de régulation actuel (prix administrés), la maximisation de ces gains imposent une double action tant sur les prix que sur les coûts des produits.

Les économies potentielles sont évaluées, pour l'ensemble des financeurs (les régimes obligatoire et complémentaire et le patient), sur le marché des médicaments remboursables, en retenant les hypothèses suivantes :

- 1 % de baisse de prix = 29M€
- 1 % de substitution supplémentaire = 29M€
- 1 % de prescription supplémentaire dans le répertoire = 89M€
- 1 centime d'euros de baisse sur le prix de l'unité de prise du médicament générique = 130M€

Source : Gemme –GERS et CNAMTS

4.1.1. Les actions sur les prix

[398] A l'évidence une décote supplémentaire des prix des médicaments génériques par rapport aux princeps est encore possible.

[399] La fixation des prix des médicaments génériques par décote du prix des princeps n'a aucun lien avec les coûts réels de production. Toutefois, le niveau de rentabilité des génériqueurs et des sous-traitants plus faible que celle des fabricants de princeps conduit la mission à recommander une décote supplémentaire du prix des médicaments génériques plafonnée à 10 % du PFHT, ce qui permettrait de générer une économie de 290 M€.

¹⁰⁰ A titre d'exemple, Tahor (anti-hypolipémiant) et l'Inexium (anti ulcéreux), qui sont les médicaments les plus remboursés en France (respectivement 485M€ et 329M€ de remboursement en 2011) ont été génériques en 2012 et 2011. L'assurance maladie estime les économies potentielles entre 200 et 240M€ pour 2012 et entre 250 et 300M€ en 2013 en fonction du taux de pénétration de leurs génériques.

[400] Cette baisse de prix n'aurait probablement qu'une conséquence très limitée sur le tissu industriel. En effet, sur une base d'un coût de production correspondant à 54 % du prix TTC des médicaments génériques¹⁰¹, les prestations commerciales (en prenant comme hypothèse un montant global de 400M€, cf. supra) représentent environ 15 % du PFHT. Il est rappelé que ces dernières s'apparentent pour la mission à des marges arrières déguisées et se rajoutent à la remise maximale réglementaire de 17 %. En cas de baisse du prix des médicaments génériques, les industriels disposent donc d'une marge de manœuvre sur les coûts de commercialisation et pourraient diminuer de façon significative ces prestations commerciales, sans que cela impacte leurs coûts de production.

[401] Cette baisse des prix des médicaments génériques et donc par répercussion de la marge des pharmaciens aurait par contre un effet direct sur l'économie des groupements et de l'officine. L'économie des groupements n'ayant aucun impact en matière de santé publique et dépendant de la politique déterminée par leurs adhérents, leur chiffre d'affaires n'a pas à être financé par la collectivité. En revanche, toute baisse de la rémunération des pharmaciens d'officine, dans un contexte où, selon la profession, l'économie de l'officine est mise à mal, pourrait avoir des répercussions importantes sur le réseau et conduire certaines pharmacies à disparaître. Cependant, la mise en place d'un système de remise sur ristourne (système anglais du clawback, cf. supra) pourrait permettre aux pharmaciens de compenser cette perte.

Recommandation n°1 : Diminuer le prix des médicaments génériques avec une nouvelle décote supplémentaire de 10 % du prix des princeps.

[402] Toutefois, la mission tient à souligner qu'au-delà de la fixation du prix des génériques par décote du prix des princeps, c'est le niveau de prix des princeps qui doit être remis en question. En effet, s'il est légitime que le mode de fixation du prix pour un nouveau médicament puisse s'établir peu ou prou au niveau européen ou mondial afin d'amortir les coûts de recherche et de développement, il est en revanche difficilement compréhensible qu'économiquement le prix du princeps ne soit pas revu à la baisse une fois le brevet tombé dans le domaine public. Si une partie des financements socialisés doit être fortement mobilisée pour soutenir la recherche et le développement de produits innovants améliorant au bénéfice du patient l'efficacité des traitements, elle ne doit pas être consolidée sous forme d'une rente définitive.

[403] Un observatoire du médicament placé auprès du ministre chargé de la santé permettrait de faire la synthèse des données détenues actuellement par l'ANSM, le CEPS, la HAS, l'UNOCAM et l'UNOCAM.

Recommandation n°2 : Mettre en place un dispositif de révision systématique du niveau de prix des médicaments princeps en circulation une fois leur brevet tombé, allant au-delà de la décote actuelle de 20 % et doter les pouvoirs publics d'un observatoire du médicament.

[404] Enfin, la mission souligne que le soutien à la recherche et l'innovation de l'industrie pharmaceutique ne doit pas conduire à financer de fausses innovations qui sont autant de stratégies de contournement à la baisse des prix des médicaments engendrant des pertes pour la collectivité. Elle réaffirme la nécessité pour la commission de la transparence de donner une ASMR 5 aux « me too » et autres produits qui n'apportent aucune amélioration du service médical rendu, permettant à l'assurance maladie de ne les prendre en charge que si leur délivrance ne lui génère pas de dépenses supplémentaires.

Recommandation n°3 : Rappeler aux instances compétentes (commission de la transparence, CEPS) que les médicaments n'apportant pas d'amélioration du service médical rendu ne peuvent être remboursés qu'au niveau d'un tarif correspondant à celui du

¹⁰¹ GEMME, 2012-2017, des pistes pour le développement des médicaments génériques et des économies collectives

médicament générique dont l'effet thérapeutique est équivalent, y compris dans le cas de fausses innovations (Me Too).

4.1.2. Les actions sur les coûts

- [405] Elles sont prioritaires dans la poursuite de l'effort de maîtrise des dépenses de santé.
- [406] Si le répertoire des génériques permet aujourd'hui de couvrir potentiellement près 80 % des thérapeutiques de première intention grâce à une offre large, il ne représente que 24 % du marché pharmaceutique remboursable en volume.
- [407] La mission estime que la progression de la prescription dans le répertoire de 5 points (450 M€ de gains supplémentaires) et l'atteinte de l'objectif de substitution à 85 % (340 M€ de gains supplémentaires) sont des priorités. Des recommandations sont formulées infra.
- [408] Au total, les mesures prix et coûts conjugués peuvent générer une économie potentielle de plus d'un milliard d'€.
- [409] Toutefois, cet objectif ne peut être atteint sans des changements de comportement de l'ensemble des acteurs du marché du médicament.

4.1.3. Le recours à d'autres instruments de régulation

- [410] Le tableau 5 (cf. supra) analysait des systèmes alternatifs au système français de régulation par les prix. Certains de ces leviers pourraient compléter le dispositif actuel.
- [411] Le système d'appel d'offres lui paraît devoir être écarté eu égard à ses effets très négatifs sur le système de production, aux risques qu'il contient sur la continuité et la sécurité de l'approvisionnement, ainsi qu'aux possibilités matérielles de conduire un appel d'offre national. Néanmoins, la pratique des appels d'offre hospitaliers démontre que ce système peut exister dans un domaine limité et générer des économies substantielles pour le secteur déterminé.
- [412] En revanche, la mission tient à souligner l'intérêt du système britannique de Claw back. Ce dernier permet aux assureurs d'obtenir des revenus supplémentaires sans déstabiliser le tissu industriel et le réseau pharmaceutique tout en garantissant une sécurité d'approvisionnement. Il va par ailleurs dans le sens de la dernière convention pharmaceutique passée entre l'assurance maladie et les représentants des pharmacies d'officine. Il est également assez proche des pratiques en cours dans certaines pharmacies qui mettent déjà en concurrence les fabricants en contournant le blocage des remises avec la complicité des laboratoires, par le biais des prestations commerciales s'apparentant dans l'esprit à des marges arrières supplémentaires. Dans l'hypothèse d'une mise en œuvre de ce système en France, la mission estime que les fabricants seraient peu touchés. En effet, ils interviennent déjà sur un marché fortement concurrentiel qui intègre des prestations commerciales allant au-delà des marges réglementées sans impact sur le tissu industriel (les coûts de commercialisation étant déjà inclus dans le prix fabricant).
- [413] Il a également le mérite de rendre transparent pour l'ensemble des acteurs les gains liés aux procédures d'achat et de les répartir sur l'ensemble des parties prenantes.
- [414] La sécurité d'approvisionnement ne devrait pas être remise en cause puisque le pharmacien, s'il ne veut pas perdre de clientèle y attachera une importance toute particulière.
- [415] Enfin, l'assureur retirerait un bénéfice (la ristourne sur la remise) sans avoir à gérer les achats. Cette disposition serait en outre sans conséquence pour le patient.

Recommandation n°4 : Déplafonner les remises sur achats octroyées par les fabricants aux pharmaciens et, en s'inspirant du modèle britannique, organiser le partage des gains ainsi obtenus entre les officines et l'assurance maladie. Une phase préalable d'expérimentation pourrait être conduite sur quelques produits sélectionnés.

4.2. Mobiliser de façon coordonnée l'ensemble des acteurs

4.2.1. Les prescripteurs

- [416] La prescription en DCI reste très faible en France (taux de prescription en DCI de 12 % depuis 2007), avec de fortes disparités régionales (presque 17 % dans l'Ouest, un peu plus de 8 % dans le Sud-Est)¹⁰².
- [417] La mission rappelle que l'article 50 de la loi n° 2008-1330 du 17 décembre 2008 de financement de la sécurité sociale pour 2009 rend obligatoire la prescription en DCI pour les spécialités figurant au répertoire des génériques. Or, aujourd'hui, même dans le cas de prescription de médicaments non protégés par des brevets, plus de 75 % sont encore libellés en nom de marque.
- [418] Il est à craindre qu'en l'absence de mécanismes incitatifs suffisants, la loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire qui prévoit une obligation de prescrire en DCI à partir de 2015, produise aussi peu d'effets.
- [419] Seule la généralisation des logiciels d'aide à la prescription apportera une réponse adaptée dans ce domaine. A ce titre, les procédures de certification des logiciels, sous la responsabilité de la HAS, devraient prévoir que les logiciels transcrivent systématiquement toute prescription de nom de marque en DCI en mentionnant en plus petit caractère et en deuxième position le nom de marque¹⁰³.
- [420] Afin de respecter les délais prévus par la loi, la HAS devra considérer comme une priorité la certification des logiciels d'aide à la prescription à la fin du premier semestre 2014.
- [421] Par ailleurs, les programmes de formation nécessaires à leur utilisation devront être déployés en suivant.
- [422] Une fois ces conditions remplies, l'utilisation des logiciels d'aide à la prescription devra être rendue obligatoire.

Recommandation n°5 : Rendre prioritaire dans le programme de travail de la HAS la certification des logiciels d'aide à la prescription. Imposer leur utilisation et prévoir les mesures d'accompagnement nécessaires.

- [423] Les médecins disposent de peu d'outils pour les aider dans leur prescription. Ils peuvent utiliser les bases de données sur les médicaments agréées par la HAS, le répertoire des groupes génériques de l'ANSM, les recommandations de la HAS et des sociétés savantes. Ces outils ne sont pas interfacés rendant difficile une utilisation au quotidien. La mission recommande donc la création d'une base intégrée et synthétique regroupant des informations scientifiques et économiques sur le médicament, les recommandations de bon usage et les schémas thérapeutiques par pathologie. Les pouvoirs publics pourraient s'inspirer des modèles étrangers.

¹⁰² Source : Baromètre de la prescription en DCI, FNMF, mai 2012

¹⁰³ Le référentiel de certification par essai de type des logiciels d'aide à la prescription ambulatoire de novembre 2009 ne prévoit pas d'obligation mais de possibilité au prescripteur « qui le souhaite d'élaborer complètement une ordonnance en Dénomination Commune »

Belgique : le répertoire commenté des médicaments¹⁰⁴

Pour faciliter le travail des médecins et pharmaciens, le centre belge d'information thérapeutique, organisme composé de professionnels de santé et approuvé par l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé, publie le répertoire commenté des médicaments qui a pour objectif « l'usage rationnel des médicaments ». Les spécialités, d'après des informations scientifiques validées, sont regroupées en 20 chapitres (système cardiovasculaire, système respiratoire, sang et coagulation...), sur la base de leurs propriétés thérapeutiques et pharmacologiques. Un chapitre comprend généralement plusieurs classes de médicaments. Une table des matières et un index alphabétique des principes actifs, des noms des spécialités et des groupes thérapeutiques facilitent l'utilisation du répertoire par le professionnel. Le guide précise pour les pathologies principales, les traitements de référence, les effets indésirables, les interactions et précautions particulières ainsi que le prix du traitement, le tout selon le principe de « pharmacothérapie basée sur les preuves ».

Une version papier est envoyée chaque année aux médecins et aux pharmaciens et une mise à jour réalisée mensuellement sur le site de l'organisme. En outre, les professionnels de santé peuvent s'inscrire en ligne pour être averti par courriel de toutes les nouveautés.

Recommandation n°6 : Mettre à disposition des professionnels de santé une base de donnée synthétique regroupant des informations scientifiques et économiques sur le médicament, les recommandations de bon usage et les schémas thérapeutiques par pathologie.

[427] Pour les médecins spécialistes libéraux, la mission recommande le déploiement de la rémunération à la performance (P4P) pour l'ensemble des spécialités médicales à l'instar de celle qui vient d'être mise en œuvre pour les spécialistes cardiovasculaires.

[428] Enfin, pour accroître la prescription dans le répertoire, qui constitue le véritable enjeu du développement des médicaments génériques car la substitution en dépend étroitement, la mission préconise, à la place des mesures purement incitatives existantes, la mise en place d'un système de bonus-malus où les praticiens ayant un taux de prescription dans le répertoire faible seraient pénalisés financièrement, ce qui permettrait d'augmenter la rémunération de ceux ayant atteint leurs objectifs, en tenant compte des spécificités et des conditions d'exercice de certains professionnels (oncologie, maladies rares...).

Recommandation n°7 : Etendre la rémunération à la performance à toutes les spécialités et mettre en place un système de bonus-malus pour les médecins, dans le cadre des objectifs de prescription dans le répertoire.

[429] Pour les médecins exerçant en milieu hospitalier, les contrats optionnels créés par l'instruction du 29 mars 2012¹⁰⁵ prévoyant des objectifs à atteindre en matière de prescriptions hospitalières exécutées en ville vont être rendus obligatoires pour tous les établissements de santé publics, et ils incluront des clauses de reversement en cas de non atteinte des objectifs. Cette contractualisation devrait permettre de juguler le développement de ce type de prescription.

¹⁰⁴ <http://www.cbip.be/GGR/Index.cfm?ggrWelk=MAIN>

¹⁰⁵ Instruction du 29 mars 2012 aux ARS relative à la gestion du risque pour les prescriptions hospitalières exécutées en ville et LPP

- [430] L'utilisation de la mention «Non Substituable » ou NS s'est développée ces dernières années sans que ne soit déterminée la responsabilité respective des patients et des médecins dans ce domaine. Sans remettre en cause le principe même de ce dispositif, un encadrement des pratiques apparaît nécessaire. Pour autant la limitation du NS à un taux plafond n'est pas opportune. Aussi la mission recommande de mettre en place une mesure individuelle de l'utilisation du NS et d'imposer aux médecins de justifier dans le dossier médical du patient l'utilisation du NS. L'apposition de la mention « non substituable » dans les conditions réglementaires doit pouvoir être justifiée au cas par cas à la demande des médecins conseils.

Recommandation n°8 : Intégrer dans les programmes de contrôle des médecins conseils de l'assurance maladie l'utilisation de la mention « non substituable ».

4.2.2. Les pharmaciens d'officine

- [431] Les pharmaciens se sont engagés dans la dernière convention pharmaceutique à atteindre fin 2012 un taux de substitution de 85 %, celui-ci se situant en avril 2012 à 72 %. L'atteinte de cet objectif est primordiale.
- [432] Par ailleurs, la nouvelle loi sur la sécurité du médicament¹⁰⁶ permet désormais aux génériqueurs d'adapter la présentation du médicament générique pour ressembler au médicament princeps. Ils pourront ainsi copier la forme (gélule ou comprimé), la couleur, le goût... Les médicaments génériques auront alors une apparence parfaitement identique au princeps, et les risques de confusion seront largement diminués.
- [433] En outre, la convention prévoit que le pharmacien devra assurer une stabilité de la marque délivrée pour les patients âgés de plus de 75 ans pendant un an.
- [434] Cette dernière avancée devrait être généralisée à l'ensemble des patients chroniques par avenant à la convention. Les pharmaciens disposent pour les aider dans cet objectif d'un outil efficace, le dossier pharmaceutique qui permet un suivi personnalisé des prescriptions.
- [435] Il est également rappelé qu'il est de la responsabilité du pharmacien de fournir les explications indispensables, précises et adaptées à chaque patient et à chaque situation, lors de la dispensation, notamment lors d'une substitution, afin de limiter les risques de confusion ou de non observance. Ils doivent également mentionner sur l'ordonnance le nom du médicament effectivement délivré en cas de substitution ou de changement de générique. Lors de la substitution, le marquage du nom du princeps sur le conditionnement extérieur du médicament générique permettrait de limiter les erreurs lors de la prise des traitements, notamment par les personnes âgées.

Recommandation n°9 : Assurer la stabilité des marques lors de la délivrance pour tous les patients chroniques par l'utilisation du dossier pharmaceutique. Cette recommandation doit s'appliquer avec une grande rigueur dans le cadre des médicaments à marge thérapeutique étroite.

Recommandation n°10 : Imposer par voie réglementaire, afin d'éviter les confusions chez les patients, l'apposition au moment de la délivrance du nom du médicament princeps sur chaque boîte de médicament générique.

¹⁰⁶ Loi n° 2011-2010 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

4.2.3. Les patients

[436] La meilleure acceptation des génériques passe par l'amélioration de l'information donnée au « patient- consommateur ».

- La transparence sur la fabrication, la provenance et la qualité

[437] Alors que les médicaments sont des produits de santé de consommation courante, seule la notice permet d'approcher pour le pharmacien et encore plus le consommateur les éléments nécessaires à une bonne information sur son lieu de fabrication. Alors que le nom de l'exploitant et du titulaire de l'AMM sont mentionnés sur la boîte (ce qui par ailleurs est d'une signification complexe, si ce n'est absconse pour le consommateur), aucune mention ne vient indiquer le nom du producteur et le lieu de production. Sur la notice, figurent les nom et adresse de l'exploitant et du fabricant qui libère le produit. Ce dernier peut être différent de celui qui le fabrique et le conditionne.

Recommandation n°11 : Mentionner le lieu de fabrication et de conditionnement sur le conditionnement extérieur.

- Modifications du conditionnement

[438] Au développement de la prescription en DCI doit correspondre une information claire du consommateur sur le médicament qu'il utilise. Alors que les génériqueurs mettent le plus souvent en valeur le nom du principe actif (en plus gros caractère que le nom de marque sur la boîte), les laboratoires de médicaments princeps mettent en avant le nom de marque alors que la DCI apparaît en caractère plus petits.

[439] Ces différences paraissent d'autant plus artificielles que souvent les médicaments (princeps ou génériques) sont produits sur les mêmes lieux et que, pour beaucoup d'entre eux, ils appartiennent au même groupe.

Recommandation n°12 : Mentionner sur le conditionnement de tous les médicaments (princeps et génériques) le nom en DCI en plus gros caractères que le nom de marque et en première position.

4.2.4. Les industriels

[440] Alors que le secteur de l'industrie pharmaceutique connaît une mutation profonde, une démarche conventionnelle et négociée doit être engagée entre les pouvoirs publics et les industriels au sein du comité stratégique des industries de santé (CSIS).

Recommandation n°13 : Engager une démarche conventionnelle et négociée au sein du CSIS pour :

- analyser les conditions de la mutation du secteur en cours (appel à la sous-traitance, à l'externalisation, développement des bio similaires) et étudier les moyens de contrer les risques de délocalisation ainsi que les possibilités de relocalisation de la production en Europe des matières premières essentielles (cf.infra) ;
- étudier les conditions de la définition, du contenu et de la mise en œuvre d'un label de qualité pour les produits délivrés ;
- planifier les baisses de prix et la stabilité du cadre législatif, réglementaire et conventionnel de l'exercice de production ;

- **rappeler les enjeux et les conditions du financement de la recherche-développement.**

4.3. Renforcer la surveillance

- Améliorer et renforcer les procédures d'inspection

[441] La mission a constaté que les inspections méritaient d'être renforcées tant sur les procédures que sur leur nombre.

[442] Le système d'information de la direction de l'ANSM ne permet pas d'établir de bilan qualitatif des inspections réalisées. Par ailleurs, il n'existe aucune base de données partagée entre les directions de l'inspection et de l'évaluation concernant les sites de fabrication situés dans les pays tiers, ce qui complique le partage de l'information des sites à inspecter. Enfin, l'ANSM ne dispose pas d'une base de données recensant les centres réalisant les études de bioéquivalence déclarés dans les dossiers d'AMM.

[443] Par ailleurs, les inspections des secteurs qui ont montré des défaillances devront être renforcées. En France, la pression devra être maintenue sur les exploitants spécifiques de médicaments génériques et un renforcement des inspections des sites de réalisation des études de bioéquivalence devra être opéré notamment en instaurant une fréquence minimale d'inspection.

[444] En ce qui concerne les accidents et incidents concernant les médicaments (génériques mais aussi princeps) fabriqués en pays tiers, un système comparable à celui existant pour les produits fabriqués en France qui permet des inspections en urgence devrait être mis en place au niveau européen avec la participation des Etats membres.

Recommandation n°14 : Renforcer les procédures d'inspection en :

- **développant les systèmes d'information de l'ANSM ;**
 - **instaurant la fréquence minimale d'inspection des centres réalisant les études de bioéquivalence ;**
 - **renforçant les inspections des exploitants de médicaments génériques ;**
 - **mettant en place une procédure d'inspection d'urgence en pays tiers.**
- Limiter les risques sanitaires pour les matières premières à usage pharmaceutiques utilisées pour les médicaments princeps et génériques

[445] La mission a mis en évidence que la délocalisation de la production des matières premières à usage pharmaceutique utilisées dans la fabrication des médicaments princeps et génériques présentait des risques en matière de sécurité.

[446] D'une part, la délocalisation massive y compris pour un principe actif tel que le paracétamol est source d'insécurité d'approvisionnement. D'autre part les inspections, conduites de surcroît en très faible nombre dans les pays tiers, a mis en évidence de graves dysfonctionnements ayant conduit les autorités sanitaires à retirer un nombre importants de certificats de conformité. En outre la nouvelle directive européenne 2011-62, d'application difficile, risque d'accroître les ruptures d'approvisionnement (cf partie 2-5-5).

[447] La production de matières premières à usage pharmaceutique sur le territoire de l'Union européenne doit être reconnue comme un enjeu stratégique par les pays membres, tant en terme de sécurité sanitaire que de maîtrise de l'approvisionnement. C'est pourquoi la France pourrait être à l'origine d'une initiative européenne destinée à favoriser cette relocalisation en mobilisant les fonds structurels disponibles.

Recommandation n°15 : Renforcer la sécurité sur les matières premières à usage pharmaceutique utilisées pour les médicaments princeps et génériques en :

- étudiant les possibilités de relocalisation en Europe de certaines productions particulièrement sensibles ;
- renforçant très significativement le nombre d'inspection dans les pays tiers ;
- en étudiant la possibilité d'ouvrir des bureaux européens permanents dans les pays concernés à l'instar de la FDA et en renforçant la coopération européenne ;
- analysant de manière critique les points controversés de la directive 2011-62.

4.4. Promouvoir le médicament générique

[448] Le lancement de la politique des médicaments génériques en France ne s'est pas accompagné d'une action de communication réellement efficace de la part des pouvoirs publics. Cette situation est probablement la conséquence du fait que l'assurance maladie, pour asseoir sa politique du médicament générique, a privilégié des acteurs différents au cours du temps.

[449] De sorte que, jusqu'à présent, à aucun moment, l'ensemble des acteurs n'a fait l'objet d'une action coordonnée de promotion des médicaments génériques.

[450] Il faut rajouter à ce constat plusieurs erreurs de communication qui ont nui à l'image des médicaments génériques :

- les campagnes menées en 2002 et 2003 en direction des médecins ont insisté sur les arguments économiques pour les organismes d'assurance maladie de la prescription des médicaments génériques et sur la contrepartie positive pour les médecins de cette prescription en termes d'augmentation de leurs honoraires. Ces arguments ne se sont pas accompagnés d'une information scientifique sur la réalité pharmacologique des médicaments génériques. Quant au droit de substitution accordé au pharmacien en 1999, il a été vécu par les prescripteurs comme une atteinte à la relation médecin –malade ;
- s'agissant des pharmaciens, ils sont, de par leur formation de base, mieux informés que les autres professionnels de santé sur les caractéristiques des médicaments génériques mais, comme évoqué ci-dessus, leur utilisation par l'assurance maladie comme levier principal de sa politique des médicaments génériques les a placés dans une situation délicate vis-à-vis des médecins prescripteurs ;
- quant aux patients, ils ont découvert la notion de médicament générique uniquement sous l'angle des économies potentielles évoquées par l'assurance maladie. Ils ont été incités à les accepter sous la menace d'un refus de dispense d'avance de frais en cas d'exigence du princeps (en application de l'article L 162-16-7 du code de la Sécurité sociale). L'information sur la qualité équivalente des médicaments génériques par rapport aux médicaments princeps leur est parvenue tardivement sous la forme d'affirmations simplistes et contestables.

[451] La communication sur les médicaments génériques aurait dû avoir pour objectif de fédérer les trois acteurs incontournables du dispositif -prescripteurs, pharmaciens, patients- autour d'un projet commun mis en place dans un but d'intérêt général. En réalité, elle, n'a réussi, qu'à créer une situation de méfiance et d'incompréhension.

[452] Le sentiment diffus de manque d'information ressenti par les médecins¹⁰⁷ et les patients s'est trouvé conforté par une floraison d'articles dans la presse grand public qui ont souvent repris des positions les moins rassurantes concernant les médicaments génériques.

¹⁰⁷ Rapport du Dr Pierre Hecquard au Conseil national de l'Ordre des médecins

- [453] Sans qu'il soit possible de dresser un bilan précis de l'état de l'opinion publique, il apparaît qu'un travail d'information et de pédagogie doit être mis en œuvre en direction tant des professions de santé que des assurés sociaux.
- [454] La mission souhaite attirer l'attention sur certains points qui lui apparaissent revêtir une certaine importance à la suite des entretiens qu'elle a menés avec des interlocuteurs multiples au cours de ses investigations.
- [455] Tout d'abord sur un plan sémantique, il est important de ne pas opposer les « médicaments princeps » aux « génériques » comme c'est le cas dans de nombreuses publications destinées au grand public. Le générique est également un médicament et il ne paraît pas superflu de l'évoquer sous le vocable de « médicament générique ». En outre, la littérature scientifique montre que les effets liés à la substitution d'un médicament générique au princeps ne sont en réalité le plus souvent que les effets inhérents au changement de médicament chez un même patient, que ce soit le passage d'un princeps à un générique, d'un générique à un princeps ou de génériques entre eux.
- [456] Les questions que se posent les prescripteurs portent essentiellement sur la bioéquivalence, les excipients, les médicaments à marge étroite et les contrôles de l'ANSM sur la qualité et la sécurité des médicaments. Ce sont ces quatre points qui doivent faire l'objet d'explications en priorité.
- [457] Ces campagnes d'information peuvent être menées par le réseau des délégués de l'assurance maladie (DAM). La mission a pris connaissance d'un argumentaire réalisé à cet effet par la CNAMTS qui lui paraît correspondre à ce qui est nécessaire. Néanmoins, il y aurait probablement un intérêt à ce que chaque institution joue le rôle pour lequel elle dispose d'une légitimité. Les DAM peuvent être les vecteurs de l'information en direction des médecins et pharmaciens mais le contenu scientifique de celle-ci doit être validé par des autorités incontestées en la matière comme la HAS ou l'ANSM.
- [458] En ce qui concerne l'information à donner aux assurés sociaux et au grand public en général. Il s'agit de lever les appréhensions des patients concernant la qualité des médicaments génériques. Il paraît judicieux de faire porter cette campagne par le ministère chargé de la santé plutôt que par l'assurance maladie afin d'éviter que la politique du médicament générique n'apparaisse exclusivement justifiée par des motivations économiques.

Recommandation n°16 : Concevoir et mettre en place une campagne de promotion du médicament générique auprès des professionnels de santé et du grand public.

Dorothee IMBAUD

Alain MORIN

Dr. Sylvain PICARD

François TOUJAS

Les recommandations de la mission

N°	Recommandation	Autorité responsable	Echéance
1	Diminuer le prix des médicaments génériques avec une nouvelle décote supplémentaire de 10 % du prix des princeps.	CEPS	Janv 2013
2	Mettre en place un dispositif de révision systématique du niveau de prix des médicaments princeps en circulation une fois leur brevet tombé, allant au-delà de la décote actuelle de 20 % et doter les pouvoirs publics d'un observatoire du médicament.	Ministère chargé de la santé et CEPS	Janv 2013
3	Rappeler aux instances compétentes (commission de la transparence, CEPS) que les médicaments n'apportant pas d'amélioration du service médical rendu ne peuvent être remboursés qu'au niveau d'un tarif correspondant à celui du médicament générique dont l'effet thérapeutique est équivalent, y compris dans le cas de fausses innovations (Me Too).	Ministère chargé de la santé	Fin 2012
4	Déplafonner les remises sur achats octroyées par les fabricants aux pharmaciens et, en s'inspirant du modèle britannique, organiser le partage des gains ainsi obtenus entre les officines et l'assurance maladie. Une phase préalable d'expérimentation pourrait être conduite sur quelques produits sélectionnés.	DSS et CNAMTS	Expérimentation 2013
5	Rendre prioritaire dans le programme de travail de la HAS la certification des logiciels d'aide à la prescription. Imposer leur utilisation et prévoir les mesures d'accompagnement nécessaires.	HAS Ministère chargé de la santé et CNAMTS	2013-2014 2015
6	Mettre à disposition des professionnels de santé une base de donnée synthétique regroupant des informations scientifiques et économiques sur le médicament, les recommandations de bon usage et les schémas thérapeutiques par pathologie.	Ministère chargé de la santé	2013
7	Etendre la rémunération à la performance à toutes les spécialités et mettre en place un système de bonus-malus pour les médecins, dans le cadre des objectifs de prescription dans le répertoire.	CNAMTS	2013
8	Intégrer dans les programmes de contrôle des médecins conseils de l'assurance maladie l'utilisation de la mention « non substituable ».	CNAMTS	2013
9	Assurer la stabilité des marques lors de la délivrance pour tous les patients chroniques par l'utilisation du dossier pharmaceutique. Cette recommandation doit s'appliquer avec une grande rigueur dans le cas des médicaments à marge thérapeutique étroite.	CNAMTS	2013

10	Imposer par voie réglementaire afin d'éviter les confusions chez les patients, l'apposition au moment de la délivrance du nom du médicament princeps sur chaque boîte de médicament générique.	Ministère chargé de la santé	2013
11	Mentionner le lieu de fabrication et de conditionnement sur le conditionnement extérieur.	Ministère chargé de la santé	2013
12	Mentionner sur le conditionnement de tous les médicaments (princeps et génériques) le nom en DCI en plus gros caractères que le nom de marque et en première position.	Ministère chargé de la santé	2013
13	<p>Engager une démarche conventionnelle et négociée au sein du CSIS pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • analyser les conditions de la mutation du secteur en cours (appel à la sous-traitance, à l'externalisation, développement des bio similaires) et étudier les moyens de contrer les risques de délocalisation ainsi que les possibilités de relocalisation de la production en Europe des matières premières essentielles ; • étudier les conditions de la définition, du contenu et de la mise en œuvre d'un label de qualité pour les produits délivrés ; • planifier les baisses de prix et la stabilité du cadre législatif, réglementaire et conventionnel de l'exercice de production ; • rappeler les enjeux et les conditions du financement de la recherche-développement. 	CSIS	2013
14	<p>Renforcer les procédures d'inspection en :</p> <ul style="list-style-type: none"> • développant les systèmes d'information de l'ANSM ; • instaurant la fréquence minimale d'inspection des centres réalisant les études de bioéquivalence ; • renforçant les inspections des exploitants de médicaments génériques ; • mettant en place une procédure d'inspection d'urgence en pays tiers. 	ANSM	2013
15	<p>Renforcer la sécurité sur les matières premières à usage pharmaceutique utilisées pour les médicaments princeps et génériques en :</p> <ul style="list-style-type: none"> • étudiant les possibilités de relocalisation en Europe de certaines productions particulièrement sensibles ; • renforçant très significativement le nombre d'inspection dans les pays tiers ; • en étudiant la possibilité d'ouvrir des bureaux européens permanents dans les pays concernés à l'instar de la FDA et en renforçant la coopération européenne ; • analysant de manière critique les points controversés de la directive 2011-62. 	Premier ministre Ministère chargé de l'industrie et ministère chargé de la santé	2013
16	Concevoir et mettre en place une campagne de promotion du médicament générique auprès des professionnels de santé et du grand public.	Ministère chargé de la santé	Fin 2012

Liste des personnes rencontrées

1. CABINET DE LA MINISTRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE

- Mme Aurélie Lorrain-Itty, directrice adjointe de cabinet
- Dr Chantal Belorgey, conseillère technique

2. MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE

2.1. *Direction générale de la santé*

- Dr Jean-Yves Grall, directeur
- Dr François Aubart, conseiller médical
- Dr Philippe Bourrier, conseiller médical
- Dr Catherine Choma, sous directrice PP
- Mme Laïla Sajid, sous direction PP
- Mme Arlette Meyer, sous-direction PP

2.2. *Direction générale de l'offre de soins*

- M. François Xavier Selleret, directeur
- Mme Julie Azar, chargée de mission
- Dr Paule Kujas, adjointe au chef de bureau PF2

2.3. *Direction de la sécurité sociale*

- M. Thomas Fatome, directeur
- M. Pierre Pribille, chef du bureau 1C
- Mme Léa Rivot, bureau 6B
- M.Mourad Sar, bureau 1C

3. MINISERE DU REDRESSEMENT PRODUCTIF

- M. Pierre Angot, sous directeur, industries de santé, de la chimie et des nouveaux matériaux
- Dr Daniel Vasmant, chef de bureau, industries de santé, de la chimie et des nouveaux matériaux
- M. Aristide Sun, bureau industries de santé, de la chimie et des nouveaux matériaux
- Mme Ellen Beaurin Gressier, bureau industries de santé, de la chimie et des nouveaux matériaux

4. COMITE ECONOMIQUE DES PRODUITS DE SANTE

- M. Gilles Johannet, président

5. CAISSE NATIONALE D'ASSURANCE MALADIE DES TRAVAILLEURS SALARIES

- Mme Agate Denechere : directrice de cabinet du directeur général
- Mme Mathilde Lignot-Leloup, Directrice Déléguée à la Gestion et à l'Organisation des Soins
- Dr Thierry Demerens : praticien conseil, DDGOS

6. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DES MEDICAMENTS

- Pr Dominique Maraninchi, directeur général
- Dr Philippe Elat : responsable produits génériques
- Dr Pascale Maisonneuve : directrice stratégie et affaires internationales
- Dr Antoine Sawaya : responsable de la qualité pharmaceutique
- Dr Evelyne Falip, responsable de la surveillance du marché
- Dr Richard, pharmacien inspecteur de santé publique
- Mme Irène Bidault, évaluateur pharmacovigilance
- Mme Maria Boulos, évaluateur pharmacovigilance
- Dr Chistine Cassan : pharmacovigilance
- Mme Virginie Di Betta

7. HAUTE AUTORITE DE SANTE

- Pr Gilles Bouvenot, président de la commission de transparence
- Mme. le Dr Anne D'Andon, chef du service évaluation des médicaments
- Dr Caroline Tranche, service évaluation des médicaments

8. DIRECTION EUROPEENNE DU MEDICAMENT ET SOINS DE SANTE (DEQM)

- Dr Hélène Bruguera, responsable de la Division Certification des substances

9. REPRESENTANTS DES MEDECINS

9.1. Ordre national des médecins

- Dr Michel Hecquard, conseiller ordinal

9.2. *Confédération des syndicats médicaux français*

- Dr Michel Chassang, président

9.3. *MG France*

- Dr Leicher, Président
- Dr Jean Luc Gallais
- Dr Gilles Urbeijtel

10. REPRESENTANTS DES PHARMACIENS

10.1. *Ordre national des pharmaciens*

- Dr Isabelle Adenot, présidente
- Dr Xavier Desmas, membre du conseil national
- Dr Olivier Gross, directeur de l'exercice professionnel
- Dr Jean Pierre Paccioni, président de la section B

10.2. *Fédération des syndicats pharmaceutiques de France*

- Dr Philippe Besset, président de la commission économique
- Dr Jean Civet,
- Dr Philippe Liebermann

10.3. *Union nationale des pharmacies de France*

- Dr Michel Caillaud, président
- Dr Eric Myon

10.4. *Union des syndicats de pharmaciens d'officine*

- Dr Gilles Bonnefond, président
- Dr Brigitte Bouzigue, vice présidente
- Dr Marie José Augé Caumon

10.5. *Collectif national des groupements de pharmaciens d'officine (CNGPO)*

- Dr Pascal Louis, président
- Dr Pierre-François Charvillat, vice-président
- Dr Hervé Thoraval

11. REPRESENTANTS DE L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT

11.1. Les entreprises du médicament (LEEM)

- M. Philippe Lamoureux, directeur général

11.2. Générique même médicament (GEMME)

- M. Pascal Brière, président
- Mme Catherine Bourrienne-Bautista, déléguée générale

12. INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

12.1. GlaxoSmithKline

- Dr Jean Pierre Paccioni, pharmacien responsable
- M. Pierre Moysan, directeur industriel, site de Mayenne
- Mme Anna Perez, directeur qualité, site de Mayenne

12.2. Sanofi Zentiva

- M. Franck Le Meur, directeur des opérations Zentiva France

12.3. Laboratoire DELPHARM

- M. Sébastien Aguetant, président
- Mme Carile Resman, directeur des opérations France

13. SOCIETES SAVANTES

13.1. Académie de médecine

- Pr C.J. Menkes

13.2. Académie de pharmacie

- Pr Jean-Paul Chiron, président
- Dr Agnès Artiges, secrétaire générale
- Dr Yves Juillet, vice-président

14. FEDERATION NATIONALE DE LA MUTUALITE FRANÇAISE (FNMF)

- M. Jean Martin Cohen-Solal, directeur général
- Mme Agnès Bocognano, directrice santé
- Dr Laure Lechertier, responsable du département des produits de santé

15. COLLECTIF INTER ASSOCIATIF SUR LA SANTE (CISS)

- M. Marc Morel, directeur
- M. Sylvain Fernandez-Curiel, chargé de mission Santé
- Mme Valérie Léo, chargé de mission assurance maladie
- Dr Madeleine Madorée, pharmacienne

16. PERSONNES QUALIFIEES

- M le Député Yves Bur, président de la commission des affaires sociales
- Mme Fabienne Bartoli, inspectrice générale des affaires sociales
- Dr Vincent Houdry, conseiller santé, Représentation permanente de la France auprès de l'Union Européenne
- M. François Megerlin, MCU droit et économie de la santé
- Dr Pascal Paubel, praticien hospitalier
- M. Noël Renaudin, ancien président du CEPS

Annexe 1 : Autorisation de mise sur le marché des médicaments génériques

[460] Pour être commercialisé en France, un médicament à usage humain doit posséder une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et produits de santé (ANSM) ou l'agence européenne du médicament (EMA), selon des procédures définies au niveau européen et retranscrites dans le code de la santé publique. Le contenu du dossier d'AMM est donc identique dans les différents pays membres. Le dossier d'AMM est bâti sur la même trame que le médicament princeps à l'exclusion des études précliniques et cliniques qui sont remplacées par un test de bioéquivalence.

1. LES PROCEDURES D'AUTORISATION

[461] Les procédures d'autorisation de mise sur le marché ont été harmonisées au niveau communautaire et définies par différentes directives.

[462] Pour les nouveaux médicaments destinés à être commercialisés dans plusieurs pays, l'accès au marché est communautaire dans l'Union européenne, depuis le 1er janvier 1998, soit par la voie de la procédure centralisée (définie dans le Règlement n°2309/93/CEE modifié par le Règlement n°726/2004/CEE), soit par la voie de la procédure de reconnaissance mutuelle (prévue dans la Directive 2001/83/CE modifiée par la Directive 2004/27/CE) et depuis octobre 2005 par la voie de la procédure décentralisée (prévue dans la Directive 2004/27/CE).

[463] Quatre procédures sont mises en œuvre en fonction de la nature du médicament et du choix de l'industriel :

- La **procédure centralisée** gérée par l'Agence Européenne du Médicaments (EMA) est obligatoire pour les médicaments issus des biotechnologies, et optionnelle pour les nouvelles substances actives. Elle permet à l'exploitant d'obtenir une autorisation valable sur tout le territoire européen. ;
- La **procédure de reconnaissance mutuelle** : l'exploitant dépose son dossier auprès de l'autorité nationale compétente de l'un des Etats membres. Une fois l'autorisation initiale accordée dans cet Etat. Elle peut être étendue aux autres Etats membres ;
- La **procédure décentralisée** : le laboratoire dépose son dossier simultanément auprès des autorités de tous les Etats membres. L'évaluation est menée par un Etat choisi comme Etat membre de référence. Si l'autorisation est accordée, elle l'est dans les autres Etats membres en même temps.
- La **procédure nationale** est de moins en moins utilisée : elle ne s'applique qu'à des demandes de mise sur le marché de médicament limitées au territoire national, ce qui représente un nombre limité de médicaments. Elle continue cependant à s'appliquer pour la maintenance des AMM historiquement délivrées au niveau national.

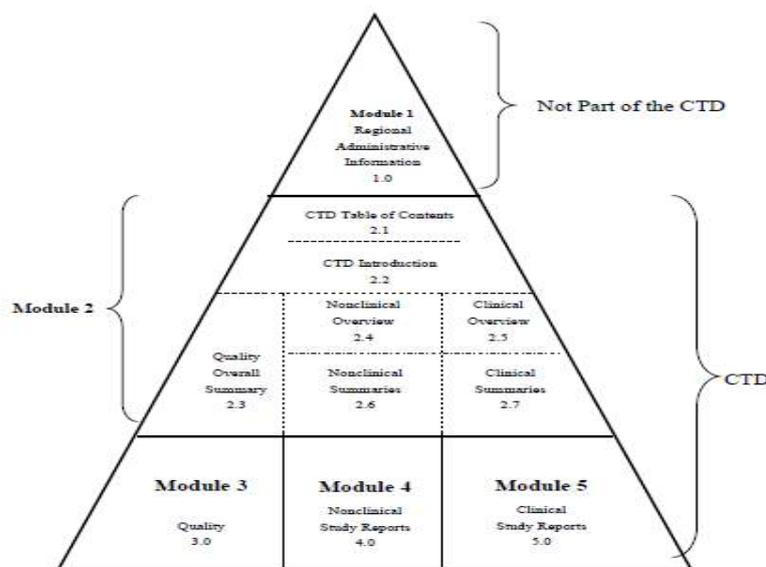
2. LE CONTENU DU DOSSIER D'AMM

[464] Le contenu du dossier d'AMM est défini au niveau européen par la directive 2001/83/C et notamment par ses documents d'application¹⁰⁸. Le dossier d'AMM ou common technical document (CTD) a été harmonisé au niveau international par les travaux de l'International Conference on Harmonisation (ICH). Le contenu du CTD pour les médicaments génériques est identique à celui du princeps à l'exception des études précliniques et cliniques qui ne sont pas exigées dès lors que les études ont été réalisées pour le médicament de référence. En revanche, le CTD comporte une étude de bioéquivalence pour démontrer que les quantités de principes actifs dans le sang sont comparables à celles du principe actif de référence (cf annexe)

[465] Le CTD est composé de 5 modules comportant :

- module 1 : les données administratives ainsi que le résumé des caractéristiques du produit, la notice, les conditionnements primaire et extérieur ;
- module 2 : le résumé qualité, la vue d'ensemble de la sécurité du produit incluant le résumé des études non cliniques, la vue d'ensemble de la clinique incluant le résumé des études cliniques ;
- module 3 : les données relatives à la qualité :
 - sur le ou les principes actifs (informations générales, fabrication, caractérisation, contrôles, stabilité...) ;
 - sur le produit fini (description et composition du produit fini, développement pharmaceutique, fabrication, contrôles des excipients, contrôles du produit fini, stabilité).
- module 4 : rapports d'études non cliniques, pharmacologie, pharmacocinétique, toxicologie ;
- module 5 : rapports d'études cliniques, études biopharmaceutiques, études pharmacologiques et cliniques, efficacité, tolérance...

Graphique 2 : représentation schématique du CTD



Source : Vol 2B, Notice to applicants, presentation and format of the dossier CTD

¹⁰⁸ Notice to applicants, Vol 2A, procédures for marketing autorisation, Vol 2B, Présentation and format of the dossier, Common technical document (CTD)

[466] Le contenu de chaque module est défini très précisément et chaque sous-rubrique fait l'objet d'une codification.

Schéma 4 : Contenu exhaustif du module 3 du CTD

MODULE 3 – QUALITY			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	Development Chemistry: Analytical Validation	II C 1.2.5
3.2.S.4.4	Batch analyses	Batch analysis	II C 1.2.7
3.2.S.4.5	Justification of Specification	Development Chemistry: Comments on the choice of routine tests and standards	II C 1.2.5
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	Development chemistry: Full characterization of the primary reference material Batch analysis: Reference material	II C 1.2.5 II C 1.2.7
3.2.S.6	Container Closure System	---	
3.2.S.7	Stability	Stability Tests on Active Substance(s)	II F 1
3.2.P	DRUG PRODUCT		
3.2.P.1	Description and composition of the drug product	Composition and container (brief description)	II A1 II A2
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	Development Pharmaceutics and clinical trial formulae	II A 4 II A3
3.2.P.2.4	Controls and critical steps and intermediates	Manufacturing process (including in-process control and pharmaceutical assembly process) Control tests on intermediate products	II B3 II D
3.2.P.3	Manufacture	Method of Preparation	II B
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	Administrative Data	I A
3.2.P.3.2	Batch formula	Manufacturing Formula	II B 1
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Manufacturing Process (including In-process Control and Pharmaceutical Assembly Process)	II B 2
3.2.P.3.4	Controls of critical steps and intermediates	Manufacturing Process (including In-process Control and Pharmaceutical Assembly Process)	II B 2
3.2.P.3.5	Process validation and / or evaluation	Validation of the Process	II B 3
3.2.P.4	Control of excipients	Excipients(s)	II C 2
3.2.P.4.1	Specifications	Specifications and routine tests	II C 2.1
3.2.P.4.2	Analytical procedures	Specifications and routine tests	II C 2.1
3.2.P.4.3	Validation of analytical procedures	Scientific data	II C 2.2
3.2.P.4.4	Justification of specifications	Scientific data	II C 2.2
3.2.P.4.5	Excipients of human or animal origin	---	
3.2.P.4.6	Novel Excipients (<i>ref to A 3</i>)	Excipient(s) not described in a pharmacopoeia Scientific data	II C 2.2.1 II C 2.2
3.2.P.5	Control of drug product	Control Tests on the Finished Product	II E
3.2.P.5.1	Specification(s)	Product specifications Quality specifications for the proposed shelf life	II E 1.1 II F 2
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	Control Methods	II E 1.2
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	Analytical validation of methods	II E 2.1
3.2.P.5.4	Batch analyses	Batch analysis	II E 2.2
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	---	
3.2.P.5.6	Justification of specification(s)	Comments on the choice of routine tests and standards	II E 2.1
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	Batch analysis: Reference material	II E 2.2
3.2.P.7	Container Closure System	Packaging Material (Immediate Packaging)	II C 3
3.2.P.8	Stability	Stability Tests on the Finished Product	II F 2
3.2.A	APPENDICES		
3.2.A.1	Facilities and Equipment	---	
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	---	
3.2.A.3	Excipients	---	
3.2.R	REGIONAL INFORMATION	Validation of the process	-II B3-
3.3	LITERATURE REFERENCES	OTHER INFORMATION	II Q

Source : Vol 2B, Notice to applicants,, presentation and format of the dossier CTD

3. L'ÉVALUATION DU DOSSIER D'AMM

[467] Les procédures d'évaluation des dossiers d'AMM sont identiques pour les médicaments génériques et les médicaments princeps. Au sein de l'ANSM, c'est la commission d'AMM qui formule un avis sur le dossier d'autorisation de mise sur le marché après étude du dossier par différents groupes thématiques d'experts. Un certain nombre d'experts sont désignés et étudient les modules thématiques. Ils établissent un rapport d'expertise qui est ensuite soumis au groupe de travail qui lui-même formule un avis exposé lors de la commission d'AMM qui débâtera et votera un avis. 3 avis sont possibles :

- avis favorable ;
- demande de complément d'information ;
- avis défavorable.

L'autorisation de mise sur le marché est officiellement octroyée par le directeur général de l'ANSM.

Annexe 2 : Les matières premières à usage pharmaceutique

[468] Les matières premières à usage pharmaceutique rentrent dans la composition des médicaments et doivent être conformes aux spécifications précisées dans les dossiers d'autorisations de mise sur le marché. Elles se décomposent en deux catégories, les principes actifs et les excipients qui ne sont ni soumis à la même réglementation ni aux mêmes contrôles et inspections. Ainsi les dossiers des principes actifs font l'objet d'une évaluation scientifique et les sites de production sont soumis à inspection tandis que les excipients, sauf s'il s'agit de nouvelles substances, ne sont pas soumis à évaluation et leurs sites de production ne sont pas inspectés. En revanche, le dossier d'AMM doit attester de la conformité des excipients aux monographies de la pharmacopée et en cas d'absence de monographie, il doit contenir un protocole de contrôle qui sera évalué par les experts dans le cadre de la procédure d'AMM.

1. UNE PRODUCTION MONDIALISEE SOURCE D'UNE PARTIE DES RUPTURES DE STOCK DES MEDICAMENTS

[469] Les matières premières ont été longtemps fabriquées en Europe mais l'industrie chimique s'est mondialisée et on estime aujourd'hui que 60¹⁰⁹ à 80 % des matières premières sont fabriquées dans les pays tiers, principalement en Inde et en Asie.

[470] Le nombre de fabricants n'est pas connu précisément dans la mesure où les sites de production ne font ni l'objet d'une autorisation ni d'une déclaration auprès des autorités sanitaires européennes¹¹⁰. Ils sont plusieurs aujourd'hui plusieurs milliers. La Chine en compterait plus de 5000 sur son territoire¹¹¹.

[471] Selon les professionnels rencontrés par la mission, les fabricants de médicaments princeps utilisent les mêmes sources d'approvisionnement que les fabricants de médicaments génériques. Par ailleurs, d'un système intégré de production sur un site, les procédés ont été scindés en de multiples étapes dont certaines sont sous traitées ce qui rend difficile leur traçabilité. Cette mondialisation, allant de pair avec une réduction drastique des sources d'approvisionnement peut, selon un récent rapport de l'Académie de pharmacie, entraîner un phénomène de pénurie et de ruptures de stock¹¹². La Food and drug administration américaine (USFDA) a réalisé en 2011 une étude sur le phénomène croissant des ruptures de stock aux Etats-Unis et a mis en évidence que 14% des ruptures de stocks avaient pour origine une difficulté d'approvisionnement en matières premières¹¹³. Selon une étude de l'IMS¹¹⁴, les génériques, notamment injectables, représentent 83% des ruptures de stock. Dans ses recommandations, la USFDA incite les fabricants à avoir plusieurs sources d'approvisionnement de leurs principes actifs.

¹⁰⁹ <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/publication/con152768.pdf>

¹¹⁰ La directive européenne 2011-62 impose cette obligation de déclaration à partir de 2013

¹¹¹ Source : chamber of commerce for import and export of medicine and health products

¹¹² Rapport de l'académie de pharmacie « matières premières pharmaceutiques, mondialisation et santé publique, recommandations », 2011

¹¹³ A Review of FDA's Approach to Medical Product Shortages, octobre 2011

¹¹⁴ Drug Shortages: A closer look at products, suppliers and volume volatility. Report by the IMS Institute for Healthcare Informatics, novembre 2011.

Tableau 13 : Pays tiers produisant des matières premières à usage pharmaceutiques

Key non-EU raw materials exporting countries	VALUE (€ m)	VOLUME (only APIs in thousand kg considered)
	API	API
India	40%	22.20%
China	15.50%	52.90%
Turkey	<1%	<1%
Mexico	<1%	1.80%
South Korea	<1%	<1%
Taiwan	6.20%	<1%
Israel	10.30%	17.70%
Switzerland	<1%	<1%
USA	10.40%	3.30%
Japan	2.30%	1.30%
OTHER countries	14%	NA

API : active pharmaceutical ingredient

Source : EMA

2. UNE EVALUATION DES PRINCIPES ACTIFS DANS LE CADRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[472] Le dossier d'AMM doit comporter pour les principes actifs un « Active Substance Master File ASMF » (appelé précédemment Drug master file, DMF) comprenant des informations sur la synthèse et les contrôles afférents. L'ASMF est étudié par les autorités procédant à l'évaluation du dossier d'AMM.

[473] La Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (DEQM) est une organisation internationale qui prépare notamment les monographies de la pharmacopée européenne et peut, sur la base du volontariat, délivrer un certificat de conformité à la pharmacopée (CEP) après évaluation d'un dossier technique. Ce certificat valable sur l'ensemble du territoire européen se substitue à l'ASMF pour l'obtention de l'AMM.

En 2011, le DEQM, a évalué 372 nouveaux dossiers et a procédé à la révision de 1186 dossiers¹¹⁵.

3. LES CONTROLES DES MATIERES PREMIERES

[474] Les matières premières font l'objet d'un triple contrôle : par le fabricant avant la mise en production, par les laboratoires de contrôle de l'ANSM et par les autorités européennes.

¹¹⁵ EDQM, certification of suitability to monographs of the European pharmacopoeia, monthly report, December 2011

3.1. Les contrôles par les fabricants

[475] Avant son utilisation dans la fabrication d'un médicament, chaque lot de matière première (principe actif et excipient) doit faire l'objet, par le fabricant du médicament, d'un contrôle physico-chimique et/ou bactériologique pour vérifier les caractéristiques de la matière et sa conformité aux spécifications mentionnées dans le dossier d'AMM. Cependant ce contrôle ne permet pas de détecter toutes les anomalies puisqu'il est couramment admis que ne sont découvertes que les substances recherchées. En cas de non-conformité, le fabricant, selon les règles de bonnes pratiques applicables et l'obligation de respect de l'AMM, doit refuser le lot en question et donc ne pas l'utiliser. Pour compléter le dispositif de contrôle, les fabricants doivent réaliser régulièrement des audits des fabricants de matières premières. Le respect de cette obligation est régulièrement vérifié lors des inspections par l'ANSM.

3.2. Les contrôles par l'ANSM

[476] Dans sa mission de surveillance du marché, l'ANSM réalise régulièrement des campagnes de contrôles en laboratoire, soit dans un cadre européen soit de sa propre initiative. Ces contrôles visent des principes actifs utilisés dans des princeps ou des médicaments génériques.

[477] Deux bilans portant sur les années 1999-2008 et 2007-2011 ont été publiés par l'ANSM. De 1999 à 2008, 934 lots de matières premières utilisées dans les médicaments génériques ont été contrôlés. Le taux de non conformités de 4,1% est jugé faible par l'ANSM. On peut noter que les non conformités sont plus élevées dans les pays tiers (4,9% versus 3,7%) et que la possession d'un CEP apparaît être un gage de qualité en Europe contrairement aux fabricants situés dans les pays tiers.

Tableau 14 : Bilan des contrôles des matières premières réalisées par l'AFSSAPS de 1999 à 2008

Origine des Matières Premières	CEP	Lots contrôlés	Lots Non-conformes (NC)
Hors Union Européenne	Avec CEP	186	10 NC (5,4 %)
	Sans CEP	163	7 NC (4,3 %)
	Total hors UE	349	17 NC (4,9 %)
Union Européenne	Avec CEP	223	0 NC (0 %)
	Sans CEP	711	35 NC (4,9 %)
	Total UE	934	35 NC (3,7 %)

CEP : certificat de conformité à la pharmacopée européenne délivré par la DEQM
Source : ANSM

[478] De 2007 à 2011, les laboratoires de contrôle de l'ANSM ont poursuivi leur travail de contrôle en analysant plusieurs centaines de lots de matières de 58 familles thérapeutiques. Ils n'ont mis en évidence qu'un faible taux de non conformités, voisin de 4%, portant sur des teneurs en impuretés et des teneurs en eau légèrement supérieures aux limites enregistrées. Le taux de non conformité apparaît donc stable par rapport aux analyses réalisées durant la période 1999-2008.

Tableau 15 : Résultats des contrôles de qualité des matières premières – bilan quantitatif 2007-2011

		2007	2008	2009	2010	2011	TOTAL
Matières premières "génériques"	CF	161	153	110	107	69	600
	NC	7	11	1	4	3	26 (4,2%)
Total Matières premières génériques		168	164	111	111	72	626
Nombre de familles analysées		15	12	12	13	6	58

CF : Conforme , NC : non conforme

Source : ANSM

3.3. Les contrôles par les autorités européennes

- [479] Les autorités européennes procèdent à un contrôle régulier des principes actifs et des médicaments présents sur le marché européen.
- [480] Pour les médicaments ayant obtenu une AMM via la procédure centralisée (Centrally Authorised Products, CAP). Une approche coordonnée du contrôle de la qualité de ces produits a été mise en œuvre en 1999 avec la DEQM chargée de coordonner l'échantillonnage et les essais par les différents laboratoires des états membres. La liste des produits à inclure est depuis 3 ans constituée après une analyse de risque. Le programme de travail 2011 comprenait 30 médicaments à usage humain (16 produits biologiques et 14 produits chimiques) et 8 médicaments à usage vétérinaire (5 produits biologiques et 3 produits chimiques). Le principe actif a été contrôlé pour 9 produits. Le programme CAP 2011 comprenait pour la première fois un groupe de médicaments génériques.
- [481] Pour les médicaments ayant obtenu une AMM selon une procédure de reconnaissance mutuelle (PRM) ou décentralisée (PDC), un programme de contrôle a été mis en œuvre respectivement en 2000 et 2005. Ce programme a été lancé sur la base du volontariat des états membres et il est coordonné par la DEQM. Actuellement, environ 500 médicaments par an dont les génériques font l'objet d'essais de contrôle qualité à travers ce programme. Les produits les plus testés en 2011 ont été des médicaments génériques, parmi lesquels notamment les substances actives topiramate (antiépileptique), amlodipine (bloqueurs des canaux calciques), escitalopram (antidépresseur), montelukast (antagoniste des récepteurs des leucotriènes), lansoprazole (inhibiteur de la pompe à protons) et gabapentine (analogue GABA).
- [482] Pour les médicaments disposant d'une autorisation nationale de mise le marché, un contrôle des médicaments dénommé Market Surveillance Studies (MSS) a été mis en place. Le contrôle est réalisé selon un protocole commun et de manière multilatérale afin de garantir une qualité comparable pour un même type de médicament dans les différents états membres. Plusieurs études sont organisées chaque année. Elles portent sur différents types de produits finis pour un principe actif donné, ainsi que sur les substances végétales. Le programme 2011 a porté sur les principes actifs et médicaments contenant des sels de mésylates, les produits oraux à acide acétylsalicylique, et les principes actifs et comprimés de Clopidogrel.

4. LES INSPECTIONS DES SITES DE PRODUCTION

- [483] Les fabricants de matières premières à usage pharmaceutique sont soumis à des inspections conduites par les autorités sanitaires de leur pays d'implantation, par les autorités sanitaires des pays autorisant le médicament et par la DEQM lorsque le fabricant a fait une demande de CEP et par l'OMS dans le cadre de son programme de préqualification. Les inspections de ces fabricants sont réalisées sur la base d'une analyse de risque et non en routine.
- [484] Sur la période 2006-2011, l'ANSM a réalisé annuellement 88 inspections selon une répartition 75/25 entre la France et les pays tiers et notamment en Inde et en Chine. Il faut souligner que 60% des sites français déclarés auprès de l'ANSM n'ont pas été encore inspectés. Selon le bilan fourni par l'ANSM, le nombre de sites non conformes est significativement plus élevé en pays tiers avec un niveau de conformité très hétérogène. De même, le nombre d'écart majeurs relevés au cours des inspections est 6 fois plus élevé en pays tiers. Ils portent soit sur des risques élevés de contamination par d'autres matières ou par l'environnement, soit sur des défaillances du système qualité et/ou documentaire. Des cas de falsifications ont été également observés (par ex dissimulation de locaux ou d'équipements non conformes aux BPF, manipulation de données analytiques afin d'obtenir des résultats conformes aux spécifications, création de documents manquants).
- [485] Chaque pays européen peut réaliser des inspections mais il n'existe pas de politique européenne en matière de programme d'inspection. Il faut cependant souligner l'effort de coopération internationale en la matière¹¹⁶. L'agence européenne du médicament, la DEQM, les Etats Unis et l'Australie ont conduit un programme expérimental de coopération de 2008 à 2010 qui à la suite d'une évaluation positive a été mis en œuvre de façon pérenne. Il avait pour objectif de développer l'échange d'information en matière d'inspection des sites de production des principes actifs, notamment par la création d'une base de données des inspections (site inspecté, date, résultats, mesures de suivi), qui permet d'éviter les inspections en « doublon » et rationalise la programmation des inspections.
- [486] Au niveau européen, une base de donnée « Eudra GMP » a été créée pour recenser les certificats de conformité aux bonnes pratiques de fabrication (GMP) délivrés par toutes les autorités nationales et les non conformités mais cette base est incomplète puisque deux pays majeurs : l'Italie et l'Allemagne n'alimentent pas (Italie) ou que très partiellement (Allemagne) cette base.

L'affaire des héparines contaminées¹¹⁷

En janvier 2008, la US Food and Drug Administration (USFDA) a été alertée de la survenue de troubles allergiques potentiellement mortels, apparaissant immédiatement après l'injection d'héparine sodique. Au total 81 personnes sont décédées et 800 patients ont été victimes de réactions allergiques plus ou moins sévères. L'enquête a rapidement mis en évidence la présence d'une substance toxique : la chondroïtine persulfatée. Or, l'héparine est essentiellement fabriquée en Chine à partir d'intestins de porcs dont l'extraction est parfois réalisée dans des fermes. Les experts ont soupçonné très fortement les producteurs chinois, en manque de matières premières, d'avoir frauduleusement rajouté de la chondroïtine dans certains lots parce que ce produit est capable, lors des tests effectués par les laboratoires pharmaceutiques, de mimer l'efficacité anticoagulante de l'héparine.

Depuis cette affaire, la USFDA a ouvert 3 antennes en Chine renforçant son pouvoir d'information et de contrôle.

¹¹⁶ European agency of medicines, Final report on the International API inspection Pilot Programme

¹¹⁷ Source : Le figaro santé du 25 avril 2008

[487] La DEQM procède à une analyse de risque et réalise annuellement entre vingt et trente inspections principalement en Asie. Depuis 1999, 251 inspections ont été conduites. Leur résultat est inquiétant car le taux de sites non-conformes a atteint 32% en 2011. La DEQM argumente ce haut taux de non-conformité comme étant sa capacité à identifier les sites à risque. Si cette explication peut être retenue, la mission constate que le nombre d'inspections, réalisées de surcroît de façon non inopinée, reste très faible au regard du nombre important de sites de production en pays tiers. Ce haut taux de non-conformité pourrait également signifier que le secteur de la production des matières premières comporte un nombre important d'entreprises ayant un niveau qualité insuffisant au regard des normes européennes.

[488] De plus, la DEQM a découvert des pratiques de falsification de données qui l'ont conduit à annuler immédiatement les certificats de conformité de 4 entreprises et a publié un encart sur son site Internet¹¹⁸. La découverte de telles pratiques est inquiétante alors que l'Europe a publié de nouvelles règles en matière de matières premières (voir infra).

Tableau 16 : Taux de sites non-conformes suite à inspection par la DEQM

Année	2007	2008	2009	2010	2011
Taux de non-conformité	18%	21%	34%	18%	32%

Source : DEQM

5. UNE NOUVELLE DIRECTIVE EUROPEENNE CONTROVERSEE

[489] La directive européenne de 2011 relative à la lutte contre les médicaments falsifiés¹¹⁹, applicable en 2013, édicte de nouvelles règles en matière de fabrication, de contrôle et d'importation des matières premières à usage pharmaceutique. Même si elle permettra d'améliorer le niveau de qualité et de sécurité, certaines de ses dispositions sont critiquées. Ainsi, parmi les différentes mesures, certaines s'avèrent plus particulièrement problématiques :

- seules les matières premières importées sont couvertes par le champ de la directive ce qui implicitement signifie que les fabricants de génériques des pays tiers peuvent choisir d'utiliser des matières premières échappant à tout contrôle des autorités européennes et produites avec des standards de qualité inférieurs¹²⁰ ;
- les matières premières à usage vétérinaire ne sont pas couvertes par le champ de la directive alors que ces matières premières peuvent ensuite être utilisées dans la fabrication des médicaments à usage humain ;
- l'autorité du pays exportateur devra établir une confirmation écrite, pour chaque substance et chaque site de fabrication, de la conformité à des standards de production européens, du fait qu'il est régulièrement inspecté (y compris de façon inopinée) et que les cas de non-conformité seront portés à la connaissance des autorités Européennes. Une copie de cette confirmation écrite devra accompagner chaque livraison en Europe. Les matières premières à usage pharmaceutique étant produites sur plusieurs milliers de sites, on peut légitimement s'inquiéter de l'absence de ressources pour réaliser toutes ces inspections. D'autre part, le risque de production de faux certificats et de corruption est réel ;

¹¹⁸ http://www.edqm.eu/medias/fichiers/cas_de_falsification_de_donnees_dans_le_cadre_de_l.pdf

¹¹⁹ Directive 2011/62/ UE du parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés

¹²⁰ <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/publication/con152768.pdf> (point 34)

- l'importateur et les fabricants d'excipients doivent être soumis aux inspections alors que le nombre d'inspecteurs est déjà insuffisant pour couvrir le champ des fabricants de substances actives.

[490] La mise en œuvre de cette directive impliquera un renforcement des moyens d'inspection dans un contexte de crise et de réduction des dépenses publiques, ce qui peut s'avérer problématique dans certains pays.

[491] Devant les difficultés attendues de mise en œuvre de cette directive on peut s'attendre à une application tronquée de cette directive ou à des ruptures d'approvisionnement comme le craignent les autorités européennes¹²¹, anglaises¹²² l'académie de pharmacie, et l'industrie pharmaceutique.

¹²¹ EMA, Potential shortages caused by non-compliance with Art. 46b2b of Directive 2011/62/EU

¹²² <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/publication/con152768.pdf>

Annexe 3 : La politique du médicament au Royaume-Uni

1. LE SYSTEME NATIONAL DE SANTE (NHS)

- [492] Au Royaume Uni, le NHS assure la prise en charge des soins de tous les résidents. Le financement est assuré pour l'essentiel par l'impôt. Le budget du NHS fait l'objet d'un vote annuel au Parlement. Ce budget est ensuite réparti dans les 150 autorités locales de santé, les PCT (*Primary Care Trusts*) en fonction de la population qu'ils desservent. Ces budgets des PCT doivent couvrir les frais de financement des soins primaires, secondaires et tertiaires.
- [493] L'essentiel des prestations délivrées par le service de santé sont gratuites. Une franchise est toutefois acquittée lors de la délivrance des médicaments (*prescription charge*) mais certaines catégories sociales en sont exemptées comme les enfants de moins de 16 ans, les personnes âgées de plus de 60 ans, les étudiants de moins de 19 ans et les personnes bénéficiaires de minima sociaux.
- [494] Ainsi, la participation financière des patients est faible et les études montrent que plus de 85 % des prescriptions sont délivrées aux patients gratuitement.
- [495] Les PCT sont responsables des budgets qui leur sont alloués par le NHS et ils attribuent aux cabinets de médecine générale des enveloppes limitatives.
- [496] Les médecins généralistes font l'objet d'une pression permanente pour limiter leurs prescriptions afin de ne pas dépasser les budgets alloués. Jusqu'en 2007, leur enveloppe de prescription annuelle devait être respectée. Ce dispositif a été assoupli depuis, mais un système de récompense (prime au respect de l'enveloppe) des médecins dont les prescriptions sont vertueuses a été mis en place de longue date. Les praticiens disposent de comparaisons entre leur profil de prescripteur et celui de leurs confrères qui permet de mettre en évidence les pratiques déviantes en la matière.
- [497] Ce système a été relativement efficace jusqu'au milieu des années 2000 mais à partir de 2004 un nouveau système d'avantage basé sur des arguments de qualité des soins que d'économie dans les pratiques a eu pour conséquence d'accroître les prescriptions. Les dérives du volume des prescriptions qui s'en sont suivies ont justifié l'émergence d'un nouveau concept basé sur une responsabilité accrue des cabinets médicaux sur l'ensemble des dépenses qu'ils induisent. Ainsi, est recherchée une meilleure qualité de soins alliée à des prescriptions respectant le principe du moindre coût.
- [498] Au Royaume Uni, les médecins généralistes ont été incités à prescrire en dénomination commune internationale (appelé *generic prescribing*) de sorte que les pharmaciens, bien que ne disposant pas du droit de substitution, délivrent automatiquement des génériques.

2. LE SYSTEME DE CONTROLE DES PRIX DU MEDICAMENT

[499] Au Royaume Uni, environ 80 % des dépenses de médicaments sont générées par la médecine de ville (*general practitioners*). La distribution des médicaments est réalisée par les pharmacies mais les magasins de grande surface peuvent aussi avoir un rayon pharmacie.

[500] Le financement des médicaments prescrits à l'hôpital (où officient les médecins spécialistes) est internalisé dans le budget de l'établissement dans le cadre d'un financement à la pathologie.

[501] Globalement, le rôle de pivot du système de soins anglais est assuré par les cabinets de médecine générale. Les traitements initiés par les spécialistes hospitaliers sont ensuite rapidement pris en charge par les médecins généralistes pour leur renouvellement au long cours.

2.1. *Le prix des médicaments princeps est déterminé dans le cadre d'un système conventionnel révisé tous les cinq ans, le PPRS*

[502] Le *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS) a été créé en 1957. Il est basé sur un accord contractuel conclu pour 5 ans entre le ministère de la santé et les représentants de l'industrie pharmaceutique.

[503] Il institue 2 procédures qui cumulent leurs effets et qui étaient censées au départ permettre de cumuler leurs avantages tout en corrigeant leurs inconvénients : le contrôle des profits et le contrôle des prix.

- **le contrôle des profits** est basé sur l'autorisation donnée aux laboratoires pharmaceutiques de fixer « un profit maximal » au-delà duquel des baisses de prix doivent être actées conjointement avec le ministère de la santé ;
- **le contrôle des prix** permet aux laboratoires pharmaceutiques de fixer librement leur prix lorsqu'elles introduisent sur le marché un nouveau médicament (qui vient d'obtenir son AMM). Ensuite, à l'occasion du renouvellement quinquennal du PPRS, la négociation actera une baisse des prix à appliquer à l'ensemble de la gamme des médicaments du laboratoire pharmaceutique. De sorte que les laboratoires choisissent librement les produits de leur gamme sur lesquels ils appliquent les baisses de prix et les produits dont les prix sont maintenus. La seule contrainte est représentée par le respect de l'objectif global fixé par l'accord.

[504] Dans la pratique, le contrôle des profits présente l'inconvénient de ne pas inciter les laboratoires à réduire leur coût de production puisqu'un tel effort augmenterait leurs profits et justifierait par conséquent une baisse des prix de la part du ministère de la santé. En outre, un tel système incite les laboratoires à investir sur des produits leur assurant un marché dont le rendement est certain et sans risque même si le progrès thérapeutique est faible. Un investissement sur un produit plus innovant et risqué comporte soit un risque d'échec soit un risque de succès dont le bénéfice sera récupéré par le ministère de la santé dès qu'il constatera une augmentation des profits.

[505] Au demeurant, ce système est très difficile à mettre en œuvre. Le contrôle des profits est difficile à évaluer. Il nécessiterait des moyens dont le ministère de la santé ne dispose pas (à la fin des années 2000 le bureau chargé de ces contrôles ne comportait qu'une dizaine de fonctionnaires). En outre, le caractère multinational des laboratoires leur permet de maquiller leurs bénéfices réels. Le fait que moins d'un laboratoire par an soit considéré comme au-delà du seuil maximum de profit, qui déclenche la négociation avec le ministère, confirme le caractère peu opérationnel de ce dispositif.

2.2. *La formation des prix des médicaments génériques est basée sur la prise en compte de la concurrence*

- [506] Lorsque la chute du brevet d'un médicament princeps est effective, son ou ses génériques peuvent être inscrits sur une annexe du Drug Tariff.
- [507] Le ministère de la santé lui fixe alors un prix déterminé sur la base des prix moyens pratiqués par les fabricants de génériques dans leurs ventes aux pharmacies. La concurrence des génériques entre eux aboutit donc à faire baisser leur prix.
- [508] A partir de la mise sur le marché du générique le prix du princeps dont le brevet est tombé reste, quant à lui, déterminé en application des règles du PPRS.
- [509] Cette situation de dualité entre la fixation du prix des génériques et celle du prix des princeps dont le brevet est échu autorise les laboratoires à élaborer certaines stratégies complexes leur permettant en baissant le prix du princeps au dessous de celui des génériques de les éliminer.
- [510] Les profits liés à la distribution sont partagés entre les pharmacies et le NHS
- [511] Les pharmacies reçoivent une dotation annuelle qui correspond à une rémunération pour le service rendu calculée sur des bases proches de la capitation.
- [512] S'agissant de l'achat et de la délivrance des médicaments, les pharmaciens ont un rôle d'acheteur et mettent en concurrence les laboratoires en négociant avec eux les prix des médicaments. Ils peuvent également recourir aux importations parallèles pour les produits de marques vendus moins cher à l'étranger.
- [513] Ils délivrent ensuite ces médicaments gratuitement aux patients (sauf dans le cas de ceux soumis à la *prescription charge*).
- [514] Les médicaments leur sont ensuite remboursés par le PCT sur la base des prix officiels fixés par le PPRS ou le *Drug Tariff*.
- [515] De ce fait, les pharmacies réalisent des profits en fonction des ristournes qu'elles ont obtenues des industriels ou des grossistes à l'occasion de leurs négociations.
- [516] Ces profits sont partagés avec le NHS qui en récupère une partie sous la forme d'un « claw back » ou « retenue représentative des ristournes obtenues ». Le pourcentage de ces retenues varie d'une pharmacie à l'autre en fonction de leur taille et du volume des ventes réalisées. Les pourcentages sont de l'ordre de 5 % à un peu plus de 10 %.
- [517] La retenue étant uniforme pour une pharmacie donnée, le pharmacien a donc intérêt à délivrer les médicaments pour lesquels il a obtenu une marge la plus importante à l'achat. Ce mécanisme incite le pharmacien à délivrer le médicament qu'il a acheté le moins cher. Dans la pratique, celui-ci est souvent un générique puisque la marge que le pharmacien peut négocier pour cette catégorie de médicament peut atteindre 50 %.

Annexe 4 : La politique du médicament générique en Allemagne¹²³

1. ORGANISATION DE LA PROTECTION SOCIALE

[518] L'assurance maladie, fondée par Bismark en 1883, est basée sur l'affiliation professionnelle et le paiement à parts égales entre salariés et employeurs de cotisations sociales calculées sur le salaire brut et qui constituent plus de 95% des recettes du régime légal.

[519] Deux régimes coexistent :

- le régime légal : Il est géré par les caisses d'assurance maladie, organismes paritaires régis par la loi. Il constitue le régime obligatoire pour les salariés percevant un salaire brut inférieur à 4050 euros. Il concerne 89% des assurés ;
- le régime privé : il s'agit d'un régime optionnel assuré par des caisses d'assurance maladie privées, principalement mutualistes. Il est ouvert aux fonctionnaires, aux indépendants et aux salariés dont le salaire est supérieur à 4050 euros. Les primes sont calculées en fonction des risques et les prestations offertes peuvent être plus étendues. Il concerne 11% des assurés et prend en charge 11% des dépenses de santé. Une réforme de 2007 a instauré l'interdiction de rupture de contrat du fait de l'assureur et l'obligation de proposer un contrat de base avec une prime équivalente au maximum de la cotisation au plafond de la sécurité sociale.

2. L'ORGANISATION ADMINISTRATIVE DE LA REGULATION DU MEDICAMENT SE DECLINE AU NIVEAU NATIONAL ET REGIONAL

2.1. *Le niveau national*

[520] Le niveau national comporte 3 institutions clés :

- le comité fédéral conjoint (Gemeinsame Bundesausschuss, GBA)
Le GBA est un collège associant les fédérations de médecins, de chirurgiens dentistes, des hôpitaux et des caisses d'assurance maladie. Il est chargé de produire des recommandations sur la pratique clinique et sur la prise en charge par l'assurance maladie. Il est notamment chargé d'établir la liste négative (Negativliste) des spécialités qui ne seront pas remboursées faute d'une efficacité insuffisamment démontrée ou simplement destinés à améliorer la qualité de vie et les groupes de produits soumis à un tarif de responsabilité (cf infra) ;
- L'Institut pour la qualité et l'efficience des services de santé (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG)
L'IQWiG est un organisme scientifique indépendant en charge de l'évaluation de la qualité et de l'efficacité des services et produits de santé. Il est composé de représentants du

¹²³ Sources :

Paris Valérie, la politique du médicament en Allemagne, revue française des affaires sociales, 2007/3, n°3-4, p279-308
Ambassade de France, note « el prix des médicaments et le contrôle des dépenses », Février 2012-05-28
DG Trésor, note « comparaison France –Allemagne des systèmes de protection sociale, 2011

ministère en charge de la santé, du GBA, des caisses d'assurance maladie, des hôpitaux, des médecins.

Il doit étudier l'utilité des produits de santé pour le patient au regard des coûts additionnels induits par le nouveau traitement ;

- L'association des caisses maladies d'entreprises (Betriebskrankenkassen Bundesverband, BKK)

La BKK assure pour l'ensemble des caisses d'assurance maladie la gestion du secteur du médicament. Elle intervient ainsi dans la fixation des prix du médicament et participe à la définition des « jumbo groups (cf infra) » dont la responsabilité incombe au GBA. Elle calcule les forfaits de remboursement applicable à chaque jumbo group (cf infra).

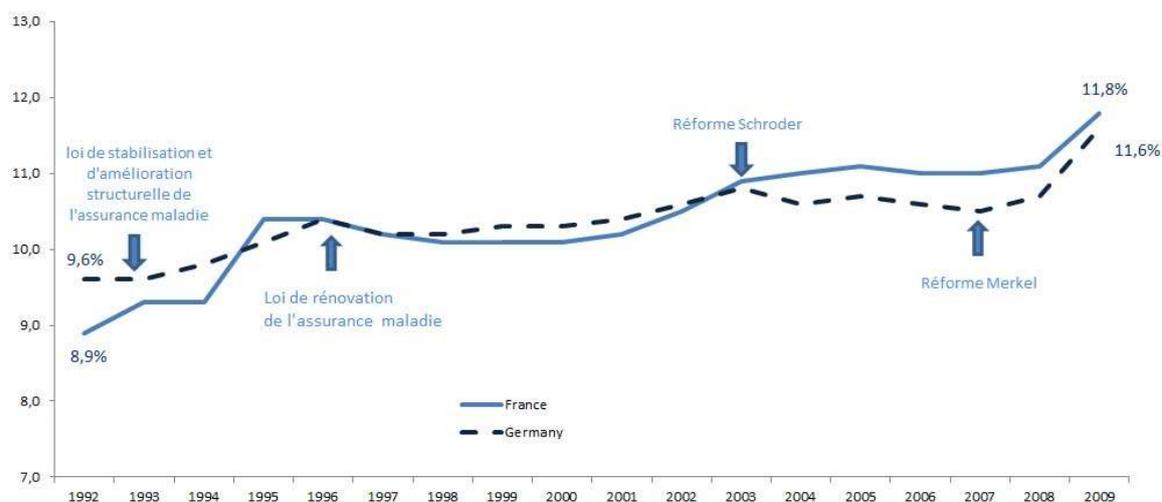
2.2. Le niveau régional

[521] Les associations de médecins et les antennes régionales des caisses d'assurance maladie établissent des enveloppes cibles de montant de prescription. Des volumes cibles individuels sont fixés à chaque spécialité médicale.

3. DONNEES ECONOMIQUES

[522] En 2009, les poids des dépenses de santé dans le PIB en Allemagne et en France sont comparables. Ainsi, les dépenses courantes destinées à la santé représentent 11,8% du PIB en France contre 11,6% en Allemagne. Pour autant, la trajectoire historique des dépenses de santé dans le PIB diffère sensiblement. La réforme Schröder en 2003 avait permis une nette diminution de la part des dépenses de santé dans le PIB qui était alors inférieure à celle de la France. En 2007, cet écart a atteint 0,5 point de PIB mais s'est depuis réduit de plus de moitié. Ce rattrapage résulte à la fois d'un dynamisme des dépenses de santé en moyenne plus marqué en Allemagne qu'en France entre 2007 et 2009 (3,6% en Allemagne contre 1,6% en France) et d'une plus forte baisse du PIB en Allemagne lors de la récession de 2009.

Graphique 3 : Dépenses totales de santé (% PIB)

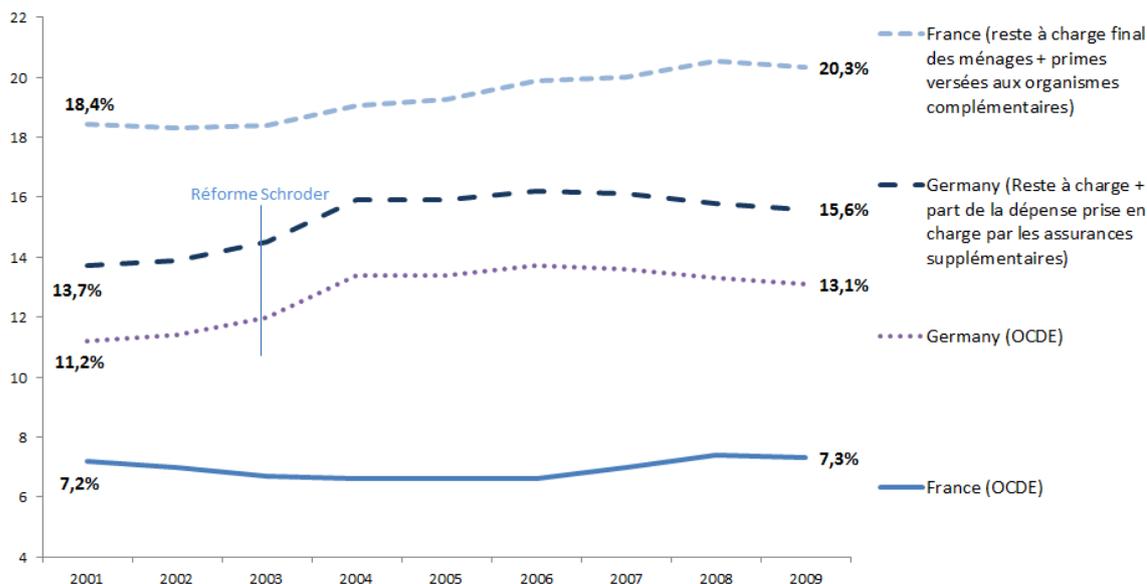


Source : OCDE Ecosanté 2011

[523] La part socialisée des dépenses de santé a fortement diminué en Allemagne ces quinze dernières années passant de 81,7% des dépenses totales en 1995 à 76,9% en 2009. Dans le même temps, en France, la part socialisée est restée plus stable entre 79,7% et 77,9%.

[524] Les différentes réformes allemandes ont sensiblement augmenté la participation financière des patients à leur dépense de soins. En 8 ans, la part du reste à charge dans la dépense totale a augmenté de 1,9 points en Allemagne alors qu'il n'augmentait que de 0,1 point en France.

Graphique 4 : Reste à charge pour les patients¹²⁴



Source : OCDE Ecosanté 2011, Fond CMU, Comptes nationaux de la santé 2001-2009

[525] La part des médicaments dans les dépenses de santé a atteint, en 2009, 32,4 Mds € avec une augmentation de 4,8% par rapport à 2008. Les molécules princeps représentent 13,2 Mds € et 85% d'entre elles ne sont pas incluses dans les jumbo groups et les molécules Me-too coûtent 2,3 Mds €²⁵. En 2009, la part des génériques en Allemagne atteint 47% en volume¹²⁶.

Tableau 17 : Evolution de la part des génériques

	2007	2008	2009	2010	2011
Volume (%)	65,0	68,2	69,7	70,7	72,4
Valeur (%)	35,9	36,1	35,4	34,1	34,7

Source : Source; GamSi (data for Social Health Insurance – SHI)

¹²⁴ NB : La part des dépenses prises en charge par l'assurance supplémentaire en Allemagne est supposée constante à 2,5% de la dépense total (dernier chiffre connu pour 2009) du fait d'un manque de données disponibles. On fait de plus l'hypothèse que les versements perçus sont égaux aux primes.

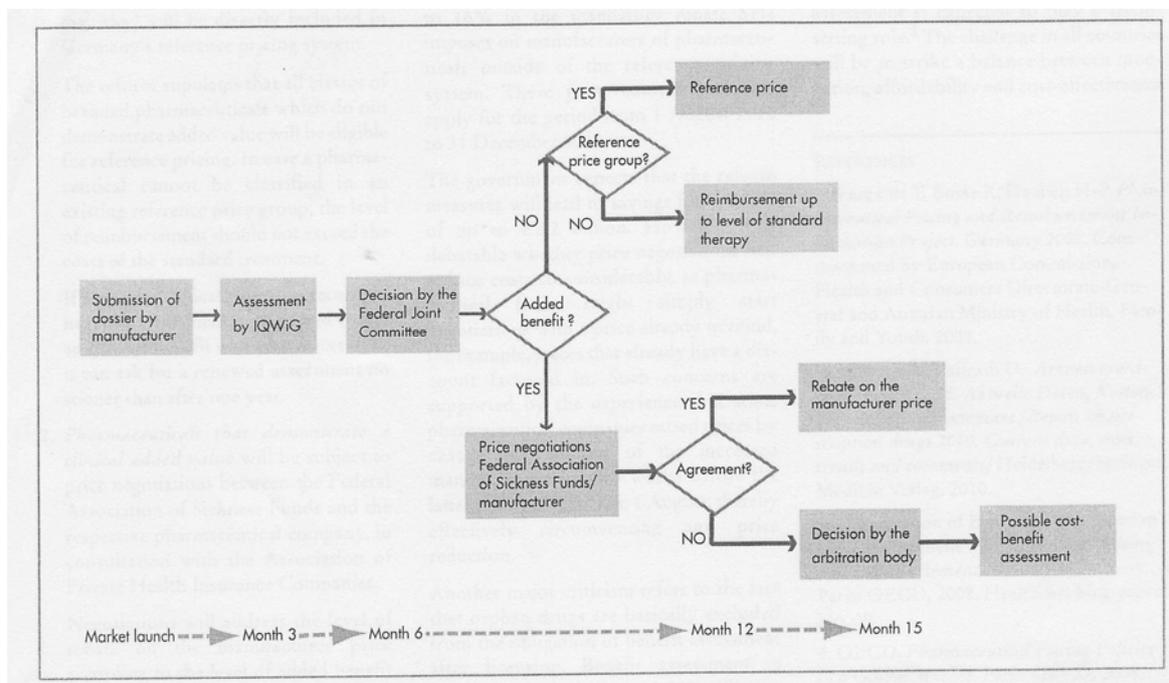
¹²⁵ Diana Ognyanova, Annette Zentner, Reinhard Busse, Pharmaceutical reform 2010 in Germany : striking a balance between innovation and affordability, Eurohealth, Vol 17, N°1

¹²⁶ Rapport à la commission des comptes de sécurité sociale – fiche 10-3 – juin 2010

4. LE MODELE ECONOMIQUE

[526] Depuis le début des années 1990, de nombreuses réformes ont été réalisées dans le domaine de la santé et plus particulièrement du médicament pour contenir les dépenses. En 2004, l'IQWiG a été créé et ses missions ont été étendues en 2007 à l'évaluation médico-économique. La dernière réforme de 2011 (« gesetz zur Neuordnung des arzneimittelmarkets ») poursuit la réorganisation du marché du médicament en obligeant les fabricants de médicaments à négocier les prix avec les caisses d'assurance maladies et en alourdissant les critères d'autorisation de mise sur le marché en accroissant la charge de la preuve du service médical rendu. Ils doivent ainsi fournir un dossier d'évaluation démontrant un bénéfice par rapport aux thérapeutiques existantes. Les médicaments qui n'apportent pas de bénéfice supplémentaire par rapport à des médicaments existants sont soumis au forfait de remboursement. Dans l'hypothèse où il n'existerait pas de groupe de référence, le prix ne devra pas excéder celui de traitements standards. Lorsque le médicament comporte de nouvelles propriétés, le fabricant fixe librement le prix mais il doit négocier dans l'année qui suit la mise sur le marché un rabais appliqué à toutes les caisses. En cas de désaccord sur le niveau de rabais, les 2 parties peuvent faire appel de la décision devant une juridiction.

Graphique 5 : la réforme de 2011



Source : Article « Pharmaceutical reform 2010 in Germany : striking a balance between innovation and affordability »

4.1. Le principe de la liste négative

[527] Contrairement à la majorité des pays de l'OCDE, le prix des médicament est libre et il est automatiquement remboursé par l'assurance maladie sauf s'il appartient à l'une des catégories suivantes :

- produits contenant des principes actifs non indispensables pour l'objectif thérapeutique ;
- médicaments pour adulte utilisés pour le traitement d'affections mineures (syndromes grippaux, antitussifs...) ;
- médicaments à prescription médicale facultative (médicaments OTC) ;

- médicaments dont l'indication principale est l'amélioration de la qualité de vie (amaigrissement, mais aussi sevrage tabagique).

4.2. Les « jumbo groups »

[528] L'Allemagne a été le premier pays européen à introduire des forfaits de remboursement dont la France s'est inspirée en créant les tarifs pharmaceutiques de responsabilité. Ces groupes intègrent les princeps et les génériques. Un groupe ne peut être constitué que s'il contient au minimum trois spécialités différentes.

[529] Trois groupes ont été définis :

- niveau 1 : médicaments dont le principe actif est identique et dont la voie d'administration et la biodisponibilité sont comparables ;
- niveau 2 : médicaments dont les principes actifs sont comparables sur les plans pharmacologique et thérapeutique ;
- niveau 3 : médicaments dont l'effet thérapeutique est comparable.

[530] A chaque groupe est fixé un forfait de remboursement calculé selon un modèle économétrique prenant en compte les prix des présentations existantes. Le forfait doit se situer dans le premier tercile de la distribution des prix des médicaments inclus dans le groupe. Le patient acquitte la différence lorsque le prix de vente est supérieur au forfait de remboursement.

[531] Dans ce dernier cas, les fabricants sont alors tenus d'accorder aux caisses d'assurance maladie un rabais légal. Celui-ci est de 16% pour les princeps et de 10% pour les génériques. De plus depuis 2003, les caisses d'assurance maladie peuvent conclure des accords additionnels de rabais avec les fabricants de princeps et/ou de génériques.

4.3. Les nouvelles molécules

[532] Les nouvelles molécules peuvent être jugées comme n'apportant pas de progrès thérapeutiques ou être une réelle innovation.

[533] Lorsque la molécule n'apporte pas d'amélioration du service rendu, elle sera incluse dans un « jumbo group » et elle sera remboursée au prix du forfait du groupe. Le fabricant devra adapter son niveau de prix au forfait de remboursement au risque de voir son volume de vente très faible si le prix est trop élevé.

[534] En revanche, pour les molécules innovantes, le fabricant pourra fixer un prix très élevé que l'assurance maladie devra rembourser. Les caisses d'assurance maladie peuvent cependant négocier avec le fabricant le prix du médicament en assurant un volume de vente à ce dernier.

5. LES ACTEURS

5.1. Les médecins

[535] Lors de sa prescription, un médecin doit respecter un impératif de rentabilité selon lequel les prestations prescrites doivent être « *suffisantes, appropriées et rentables* »; ces deux derniers critères étant définis par les « Directives de médicaments » prises par le GBA.

- [536] Les Fédérations de médecins conventionnés et les fédérations de caisses d'assurance-maladie sont, depuis 2002, légalement tenues de conclure chaque année un « accord de médicaments » dont l'objectif est d'améliorer la rentabilité et la qualité des prescriptions.
- [537] Le dispositif le plus important pour limiter le budget de prescription est celui des « formats recommandés » qui définissent par spécialité médicale l'enveloppe totale de coûts de prescription par traitement, par médecin et par unité de temps. Elle n'est définie qu'une fois par an pour permettre des fluctuations saisonnières et elle se base sur les coûts moyens des prescriptions au sein de la spécialité médicale. La somme dont dispose un médecin pour le total de ses prescriptions (dit « somme de format recommandé ») résulte du format recommandé du médecin multiplié par le nombre de traitements.
- [538] Si le médecin dépasse de 15% le volume cible, il est averti par un courrier qu'il doit revoir ses habitudes de prescription. Lorsqu'il dépasse de 25% l'enveloppe allouée, il doit s'expliquer et peut en théorie être amené à rembourser le montant au delà de la limite de 25%.

5.2. *Les pharmaciens*

- [539] Selon le principe « *aut idem* » introduit par la réforme de 2002, les pharmaciens ont la possibilité de substituer un médicament générique au médicament prescrit par le médecin, sauf si ce dernier le refuse expressément sur l'ordonnance. Si la caisse d'assurance-maladie du patient a par ailleurs conclu un accord de rabais avec le fabricant d'un générique, le pharmacien a l'obligation de substituer ce générique au médicament prescrit.
- [540] Les pharmaciens ne peuvent pas négocier des remises lors de l'achat des médicaments génériques. En revanche, ils sont incités à acheter des médicaments via le système des importations parallèles pour générer des économies supplémentaires.

5.3. *Les patients*

- [541] Les patients acquittent un ticket modérateur pour les médicaments qui s'élève à 10 % du coût des médicaments prescrits, dans la limite d'un plancher de 5 euros (sauf si le prix du médicament est inférieur à 5 euros) et au maximum de 10 %. Cependant, les patients de moins de 12 ans ou de moins de 18 ans pour des pathologies graves et les malades chroniques qui ont dépensé plus de 1 % de leurs revenus pour le traitement de leur maladie sont exonérés du ticket modérateur.
- [542] Pour les « jumbo groups », lorsque le prix du médicament est supérieur au forfait de remboursement, les patients devront s'acquitter de la différence. Si le prix du médicament est inférieur de 30 % au forfait de remboursement, le patient ne paye pas le ticket modérateur.

6. **IMPACT DE LA POLITIQUE SUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

- [543] L'industrie pharmaceutique est directement impactée par la politique du médicament. Elle a tenté de s'opposer à deux mesures phares du dispositif, la définition des « jumbo groups » et la fixation du forfait de remboursement.
- [544] Dans le domaine de la recherche, les jumbo groups participent à un effet vertueux en incitant l'industrie à investir dans des molécules innovantes plutôt que dans les Me-too qui n'apportent aucune plus value sont remboursés au même prix que les génériques ce qui incite l'industriel à fixer un prix « acceptable ».

[545] La politique de maîtrise des prix en Allemagne a eu peu d'impact sur le chiffre d'affaires de la production puisque le chiffre d'affaires a, comme en France, stagné. Selon le GEMME, cette politique aurait entraîné la disparition de nombreux emplois de production ce qui semble en contradiction avec la simple stagnation du chiffre d'affaire. On note cependant une baisse des effectifs sensiblement plus forte qu'en France mais les dépenses en R&D ont continué de progresser durant la même période confortant la place de l'Allemagne en Europe. Ainsi en 2009 selon l'EFPIA¹²⁷ ; l'industrie pharmaceutique occupe la première place en Europe pour le nombre d'employés avec près de 105 000 salariés. Elle occupait en 2008 la deuxième place en recherche et développement avec plus de 4,8 Mds € investis.

[546] Sur la période 2007-2009, l'industrie pharmaceutique allemande a globalement maintenu ses positions en Europe.

Tableau 18 : Analyse de la situation de l'industrie pharmaceutique en Allemagne, en France et au Royaume Uni

	France			Allemagne			Royaume Uni		
	2008	2009	2010	2008	2009	2010	2008	2009	2010
Recherche et développement (Md€)	5,12	4,964	4,964	4,84	5,379	4,812	5,426	4,976	5,4
Production (Md€)	24,6	24,953	23,48	27,105	26,381	26,88	22,857	18,319	19,99
Exportations (Md€)	22,637	24,761	26,304	46,723	47,55	49,832	21,659	22,912	25,965
Importations (Md€)	17,54	19,647	21,538	32,524	34,303	35,989	14,154	15,099	18,092
Solde commercial (Md€)	5,097	5,114	4,766	14,199	13,247	13,843	7,505	7,813	7,873
Emplois	103384	100355	97645	105843	104605	103208	72000	72000	67000

Source : Retraitement Igas de données de l'EFPIA

7. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DU SYSTEME ALLEMAND

[547] La liberté des prix en Allemagne a pour conséquence directe un niveau de prix élevé pour les molécules innovantes puisque les caisses d'assurance maladie ont l'obligation de rembourser le médicament au prix proposé. L'industriel a d'autant plus intérêt à fixer un haut niveau de prix que le prix allemand est souvent utilisé comme élément de benchmark dans la fixation des prix nationaux.

[548] Les forfaits de remboursement lié à la politique des « jumbo groups » permettent de limiter l'évolution des dépenses pharmaceutiques. De même les enveloppes limitatives de prescription par les médecins jouent un rôle actif ainsi que l'obligation faite aux pharmaciens de délivrer le médicament générique dont le fabricant a passé un accord de remise avec les caisses.

[549] Les pharmaciens sont essentiellement rémunérés par un forfait de dispensation de 8,1 € par boîte de médicament vendue et une marge commerciale de 3 % du prix de vente. Même si intrinsèquement, ils auraient plutôt intérêt à vendre des produits dont le prix est supérieur au forfait de remboursement, le reste à charge pour les patients, non couvert par les mutuelles limite cette possibilité.

[550] La politique de « jumbo groups » a eu un effet très limité sur la production allemande puisque cette dernière a maintenu son chiffre d'affaires sur la période 2007-2009 tout en augmentant les sommes consacrées à la recherche et développement.

¹²⁷ European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, the pharmaceutical industry in figures <http://www.efpia.eu/content/default.asp?PageID=559&DocID=11586>

Tableau 19 : Comparaison des politiques du médicament en Allemagne et en France

	Allemagne	France
Système de fixation des prix	Marché	Administré
Système de régulation des prix des médicaments	Non	Oui
Tarif forfaitaire de prise en charge	Oui au sein de classes thérapeutiques	Oui au sein de groupes génériques
Droit de substitution	Oui	Oui
Mécanisme d'incitation du pharmacien	Pas d'incitation financière mais une obligation de délivrer un médicament parmi les trois moins chers.	Financière
Mécanismes d'incitation du médecin	Budgets limités par prescripteur	Incitation à la prescription de génériques dans le cadre de la maîtrise médicalisée
Mécanismes d'incitation du patient	Reste à charge proportionnel au prix du médicament. Pas de campagne d'information sur les génériques	Mécanismes « Tiers payant contre générique » dans certains départements. Campagnes d'information sur les génériques.

Source : Ambassade de France à Berlin

Annexe 5 : La politique des médicaments génériques aux Pays Bas¹²⁸

1. LE CONTEXTE : LA REFORME DE L'ASSURANCE MALADIE DE 2006

1.1. *Une tradition ancienne de concurrence entre gestionnaires*

[551] La concurrence entre gestionnaires du régime d'assurance maladie de base est ancienne aux Pays Bas. Avant 2006, les deux tiers de la population devaient être obligatoirement affiliés à la caisse publique de leur zone géographique alors que le tiers de la population le plus aisé pouvait s'assurer auprès d'opérateurs privés de son choix.

[552] Ainsi depuis 1967, le système néerlandais comporte deux types de couverture :

- une couverture universelle socialisée pour les soins les plus lourds : les frais exceptionnels de maladie (AWBZ) prenant en charge les frais d'hospitalisation de plus d'un an et la perte d'autonomie (handicap, personnes âgées dépendantes) ;
- une couverture pour les « soins généraux » : soins ambulatoires et hospitaliers (couverture qui sera l'objet de la réforme).

[553] Cette dernière couverture était obligatoire pour les deux tiers de la population la moins aisée, les opérateurs publics ayant un monopole par zone géographique. Pour le tiers restant, le choix était triple ; s'assurer auprès d'une caisse publique, s'assurer auprès d'un opérateur privé, ne pas s'assurer contre le risque « soins courants ».

[554] La réforme Dekker-Simons du début des années 90 a introduit une dose de concurrence entre les caisses publiques par la suppression de leur monopole géographique (théorie de la « managed compétition »), sans toutefois remettre en cause la segmentation des opérateurs en fonction du revenu des affiliés.

1.2. *La réforme de 2006*

[555] La réforme de 2006 constitue l'aboutissement d'une longue évolution vers l'organisation de la concurrence régulée dans le domaine de la santé. Elle s'articule autour de deux axes majeurs :

- elle instaure une obligation d'assurance ;
- elle généralise la concurrence entre tous les opérateurs. Tous les opérateurs, dans le cadre de règles de fonctionnement communes, doivent couvrir un « panier de soins légal » et sont financées par les mêmes règles de calcul.

[556] Ainsi, une double obligation est créée : tout résident doit s'affilier à une caisse et aucun assureur ne peut lui refuser sa couverture.

¹²⁸ D'après Christel Zuidberg, Août 2010, Ausrian Health Institute

- [557] L'équité entre malades et bien portants est assurée par une caisse de péréquation des risques et une allocation de l'Etat permet d'assurer l'accès des moins favorisés à la couverture maladie. Cette allocation concernait en 2006 plus du tiers de la population (4,9 millions de personnes) pour un coût de 2,4 milliards d'euros.
- [558] Afin d'éviter la sélection des risques par les opérateurs et de les inciter à optimiser leur frais de gestion, un système mutualisé de compensation a été mis en place, dépendant essentiellement des risques couverts.
- [559] Parallèlement, la régulation globale du système a été transférée de l'Etat aux assureurs, ces derniers ayant toute latitude pour contractualiser avec les prestataires de soins et définir le contenu des contrats.
- [560] Ainsi, depuis 2006, l'assurance maladie, obligatoire pour l'ensemble de la population, est gérée au premier euro par des assureurs en concurrence pour la couverture de base.
- [561] La réforme a également favorisé une forte concentration des opérateurs alors que le secteur était auparavant très fragmenté.
- [562] L'objectif principal recherché par la réforme était d'améliorer l'efficacité globale du système de santé notamment en favorisant le rôle d'acheteur des assureurs.

2. LA FORTE CONCENTRATION DES ASSUREURS

- [563] La mise en œuvre de la réforme a généré dans les premiers mois de fortes perturbations :
- entre janvier et mai 2006, plus de 20 % des néerlandais ont changé d'assureur ;
 - les assureurs se sont livrés durant la même période à une concurrence très vive sur les niveaux de primes, générant des pertes importantes pour le secteur de l'assurance maladie obligatoire (soit environ 570 millions d'euros de déficit cumulé pour 2006).
- [564] Cette situation a généré une très forte réaction des assureurs qui se sont livrés à de vastes plans de réduction des coûts de gestion ainsi que de larges mouvements de concentration.
- [565] Alors que près de 57 opérateurs se partageaient le marché des assurances sociales et privées en 2005, ils n'étaient plus que 33 en 2006. En 2010, quatre assureurs se partagent la quasi-totalité de la couverture de la population néerlandaise (16 millions de personnes) créant ainsi un oligopole (cf tableau 1).

Tableau 20 : Principaux assureurs en 2008

Assureur	Nombre d'assurés couverts (millions)
Achmea	4,7
Uvit	4,2
CZ	3,3
Menzis	2,1

3. LA CONTRACTUALISATION AVEC LES OFFREURS DE SOINS A TROUVE UNE APPLICATION DE GRANDE AMPLEUR SUR LE MARCHE DU MEDICAMENT

[566] Si dans les autres domaines la contractualisation se développe lentement (réseau de soins, rémunération à la performance de certains médecins), c'est dans le domaine du médicament qu'elle a trouvé sa plus importante application.

[567] Dès 2006, les quatre plus grands assureurs ont lancé conjointement un appel d'offre auprès des fabricants permettant d'économiser plus de 350 millions d'euros dont 310 millions d'euros provenant du recours à des génériques.

[568] Cet appel d'offre a permis d'obtenir des baisses de prix substantielles allant jusqu'à 90 % pour certaines molécules et de dresser la liste nationale des marques préférentielles (« preferentiebed »).

3.1. La fixation des prix aux Pays Bas

[569] La base légale pour la fixation des prix des médicaments est constituée par la loi sur le prix des médicaments de 1996. Le ministre en charge de la santé et de la sécurité sociale établit le prix maximal des médicaments vendus en pharmacie par les grossistes. Si le pharmacien achète directement les médicaments auprès du fabricant, le prix de vente du fabricant ne peut dépasser le prix maximal « grossiste ».

[570] Les prix sont révisés tous les six mois pour tenir compte de l'évolution des prix des médicaments dans les pays voisins et des taux de change.

[571] Les prix en pharmacie sont libres mais une liste officielle dresse les prix de détail recommandés des médicaments vendus en pharmacie mise à jour mensuellement.

[572] Les prix maximaux sont fixés par référence à la moyenne des prix de gros constatés dans les pays européens suivants : Allemagne, Belgique, France et Royaume Uni.

[573] La rémunération des pharmaciens provient de trois sources :

- les ventes de médicaments ;
- les prix de gros : les pharmaciens perçoivent des rabais de la part des fabricants, ces rabais étant partagé avec les assureurs, la marge maximale étant définie par les pouvoirs publics (8,53 % des prix de gros en 2010 et 6,80 euros par prescription ;
- les actes pharmaceutiques qui sont rémunérés (honoraires de dispensation).

[574] Il faut noter que tous les médicaments sont remboursés dès qu'ils ont été enregistrés par le « conseil d'évaluation des médicaments » sans que les fabricants n'aient à prouver le rapport coût/efficacité du médicament. Dès lors, le médicament est inscrit sur la liste des médicaments remboursables.

[575] Celle-ci est composée de trois groupes :

- l'annexe 1A : ensemble des médicaments interchangeable (y compris les génériques) remboursés selon le système de prix de référence (cf. infra) ;
- l'annexe 1B : médicaments uniques dont le remboursement n'est pas fixé par rapport au système de prix de référence et dont le remboursement n'est pas limité ;
- l'annexe 2 : médicaments qui ne sont remboursés selon des circonstances particulières de délivrance : prescription par un spécialiste ou administration dans un centre spécialisé (de lutte contre le cancer notamment).

[576] Le système de prix de référence a été introduit dès 1991 notamment pour étalonner les médicaments de l'annexe1A. Le prix de référence constitue la limite maximale de remboursement calculée à partir du coût de la dose journalière définie par l'organisation mondiale de la santé (OMS).

3.2. La politique de « marques préférentielles » par appels d'offres

[577] Le 1er juillet 2005, cinq assureurs hollandais couvrant plus de 50 % de la population, rejoints par deux assureurs en 2006, ont engagé une politique groupée de « marques préférentielles ».

[578] Il s'agissait pour les assureurs d'accroître les conditions concurrentielles entre producteurs afin de faire pression sur la baisse des prix. Cette démarche a par ailleurs trouvé une base légale dans la réforme de 2006 permettant à chaque assureur de se lancer individuellement dans cette politique.

[579] Les marques sont dites « préférées » si le prix qu'elles offrent est au maximum 5% supérieur au prix le plus bas constaté dans la liste des prix (3 % pour les appels d'offre conduit individuellement par les assureurs).

[580] Aujourd'hui, plus de 50 principes actifs sont couverts par la politique de « préférence », et elle s'applique plutôt pour les médicaments pour lesquels existent des génériques mais peut également intéresser des médicaments de marques non généricables.

[581] Les assureurs ne remboursent que les marques dites « préférées » dans un groupe.

[582] Deux critères essentiels permettent l'éligibilité à l'appel d'offre : le plus important est le niveau de prix, le second réside dans la capacité du fabricant à fournir la totalité du marché potentiel.

[583] La marque est préférée pour une durée de 6 mois (ramenée à 3 mois par certains assureurs). Si le fabricant se révèle incapable de fournir la demande, il ne sera plus retenu lors des appels d'offre suivants.

[584] Les pharmaciens sont exclus de la procédure d'appels d'offre et reçoivent des assureurs la liste des médicaments des fabricants retenus. Si le pharmacien fournit aux patients des médicaments hors liste de marques retenues, ces derniers doivent payer la différence de prix entre le médicament acheté et celui des marques retenues.

4. LES CRITIQUES ADRESSEES A CETTE POLITIQUE : LE PROBLEME DE LA CONTINUITE DES TRAITEMENTS

[585] Les effets pervers du système d'appel d'offre nourrissent des critiques de plus en plus vives aux Pays Bas, notamment parce qu'ils peuvent remettre en cause la continuité des traitements.

[586] Certains centres de distribution se trouvent ainsi en situation fréquente de rupture de stock ce qui oblige les pharmaciens à délivrer des médicaments autres que ceux sélectionnés par l'appel d'offre.

[587] Les délais de livraison s'accroissent et peuvent atteindre 3 à 12 semaines. Anis 6 à 8000 patients recevraient par jour un autre médicament que celui désigné par l'assureur par manque de disponibilité.

[588] De plus, les appels d'offre réguliers aboutissent souvent à des changements de fournisseurs.

- [589] Il en résulte que de nombreux patients subissent des changements de médicaments non voulus et qui peuvent générer des risques de confusion et d'erreur lors des prises quotidiennes. Une enquête réalisée auprès des patients et des pharmaciens confirme ces risques, plus de 19 000 patients étant chaque année hospitalisés suite à des erreurs lors de l'usage de leurs médicaments.
- [590] Le système d'appel d'offre néerlandais souffre ainsi de ruptures de stock régulières liées à la conjugaison de plusieurs phénomènes :
- les prix sont fixés à des niveaux très bas ce qui conduit les industriels à pratiquer la politique du « zero stock » ;
 - les fabricants non sélectionnés se sont retirés du marché et ne sont pas en mesure de combler rapidement les problèmes de livraisons de produits manquants ;
 - les délais de fabrication incompressibles ne permettent pas aux génériqueurs retenus de combler de façon satisfaisante les ruptures de stock.
- [591] Ainsi la politique d'appel d'offre des assureurs, si elle a obtenu des résultats significatifs en termes d'économies réalisées, se heurte aujourd'hui à l'adaptation des fabricants aux conditions du marché.

Annexe 6 : La politique du médicament générique en Belgique

[592] Un système de protection sociale public et privé est en place. Ainsi, chaque citoyen dispose d'une couverture maladie couvrant la majorité des prestations de base, complétée par une cotisation volontaire.

[593] Le pilotage est public par l'institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) mais le versement des prestations est assuré très majoritairement par des mutuelles à but non lucratif et minoritairement par des assureurs privés.

[594] L'INAMI est ainsi chargée notamment :

- d'organiser le remboursement des frais médicaux ;
- d'assurer un revenu de remplacement en cas d'accident de travail ;
- d'élaborer la réglementation en matière de protection sociale en lien avec le ministère chargé des affaires sociales ;
- de veiller à un financement des professionnels de santé, des hôpitaux et des mutuelles.

[595] Dans le domaine des médicaments, l'INAMI détermine les conditions de remboursement des nouveaux médicaments.

[596] Le budget des dépenses des soins de santé et indemnités s'élève en 2012 à 25,6 Mds €. Le budget est traditionnellement équilibré et régulièrement réévalué à la hausse. En 2012, pour répondre aux objectifs de réduction des déficits publics, un train de mesures d'économie a été engagé dont une part significative dans le domaine des soins ce qui a conduit notamment à une modification de la politique du médicament.

1. MODALITES DE REMBOURSEMENT DES MEDICAMENTS

[597] Il existe 5 catégories de remboursement de médicaments en fonction de leur activité thérapeutique. Les médicaments, après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché sont évalués par la commission de remboursement des médicaments (CRM) de l'INAMI qui propose un classement au ministre des affaires sociales qui réglementairement va fixer la catégorie de remboursement et le montant de sa prise en charge :

- Catégorie A : spécialités d'importance vitale (remboursement à 100%) ;
- Catégorie B : spécialités pharmaceutiques importantes sur le plan thérapeutique : remboursement en grande partie ;
- Catégorie C : médicaments destinés au traitement symptomatique : remboursement partiel décroissant
 - Catégorie Cs
 - Catégorie Cx

[598] Les médicaments non remboursés sont classés dans la catégorie D.

[599] Parallèlement à cette classification, un système de contrôle de la prescription a été mis en place. Il permet de maîtriser les volumes de prescription pour les médicaments les plus coûteux. En milieu ambulatoire on compte trois catégories :

- chapitre I : prescription sans avis de l'INAMI ;
- chapitre II : prescription et contrôle a posteriori d'un médecin de l'INAMI ;
- chapitre IV : avis préalable d'un médecin de l'INAMI.

[600] Le patient s'acquitte d'un ticket modérateur différent selon la catégorie de remboursement, calculé sur la base du prix ex-usine complété de la différence éventuelle entre le prix public et la base du remboursement. Le montant du ticket modérateur est plafonné selon les catégories de remboursement du médicament et les ressources de l'assuré. Le ticket modérateur peut être pris en charge par les mutuelles et/ou les assureurs mais cette prestation est optionnelle.

Tableau 21 : Plafond du ticket modérateur

Catégorie	Assuré ordinaire	Intervention majorée (assuré à faible revenu « statut OMNIO »)
A	Pas de ticket modérateur	Pas de ticket modérateur
B	11,30 €	7,50 €
B grand conditionnement	14,10 €	9,30 €
C	14,10 €	9,30 €
Cs et Cx	Pas de plafond	Pas de plafond

Source : Répertoire commenté des médicaments 2012, centre belge d'information pharmacothérapeutique

En ce qui concerne le ticket modérateur, on peut distinguer deux catégories de médicaments :

- médicaments sans supplément de ticket modérateur :
 - médicaments « bon marchés » : génériques mais aussi princeps dont le prix a suffisamment diminué ;
 - princeps qui n'ont pas d'alternative « bon marché » à base du même principe actif
- médicaments avec un supplément au ticket modérateur : princeps pour lesquels il existe une alternative « bon marché » à base du même principe actif et dont le prix n'a pas suffisamment diminué.

2. ORGANISATION GENERALE DE LA DISTRIBUTION AU DETAIL

[601] La distribution au détail des médicaments en Belgique est organisée de la même façon qu'en France sur le principe d'un monopole pharmaceutique. Les laboratoires pharmaceutiques livrent les médicaments aux grossistes répartiteurs qui assurent l'approvisionnement des pharmacies d'officine. Celles-ci assurent la distribution du médicament aux patients. Le médicament, y compris pour les spécialités vendues sans ordonnance et non remboursées, ne sont pas disponibles en dehors du circuit officinal.

[602] D'après l'Association pharmaceutique belge (APB, association professionnelle de pharmaciens d'officine), en 2010, la Belgique comptait 5 110 pharmacies soit une pharmacie pour 2 115 habitants dont la marge nette des pharmaciens représente, selon l'APB, 21,73 % de leur chiffre d'affaires en 2009. Le capital des officines est ouvert. Selon l'APB, les chaînes de pharmacie, appartenant essentiellement aux grossistes répartiteurs, détiennent 12 % des pharmacies pour une part de marché en chiffre d'affaires de 20 %. La majorité des officines sont détenues par des pharmaciens libéraux.

3. LE MODE DE REMUNERATION DES PHARMACIENS

[603] A la demande des pharmaciens, afin de revaloriser la marge et reconnaître les actes intellectuels, un nouveau mode de rémunération a été mis en place en 2010 qui a consisté à décomposer la rémunération des pharmaciens en une marge économique liée au prix fabricant (permettant de couvrir les charges liées à l'activité économique du pharmacien) et en des honoraires d'un montant fixe constituant la rémunération des actes pharmaceutiques.

[604] Le nouveau système mis en œuvre le 1^{er} avril 2010¹²⁹ repose sur une rémunération comportant trois piliers :

- une marge économique à 2 tranches représentant 20 % de la rémunération :
 - tranche de 0 à 60 € : 6,04 % du prix fabricant ;
 - tranche supérieure à 60 € : 3,62€ + 2% du (prix fabricant -60 €).
- un honoraire fixe de délivrance de 3,94 € HT par conditionnement délivré, représentant 75% de la rémunération ;
- des honoraires spécifiques pour les « soins pharmaceutiques » représentant 5 % de la rémunération dont un honoraire de 1,21 € HT pour l'exécution d'une prescription sous dénomination commune.

[605] La réforme n'a concerné que les spécialités remboursables. Pour les médicaments non remboursés, les pharmaciens continuent d'appliquer l'ancien régime de rémunération car l'application d'un honoraire de dispensation aurait entraîné une trop forte augmentation des prix pour le patient.

4. LES LEVIERS DE LA POLITIQUE DES GENERIQUES

[606] La Belgique n'a pas à proprement parler de politique des génériques. La politique du médicament repose sur le prix du médicament et la forte incitation pour tous les acteurs voire l'obligation récente pour les pharmaciens de délivrer les médicaments à faible prix.

[607] Le ministre de la santé fixe un prix de prise en charge (remboursement) pour chaque molécule et le prix des médicaments est libre mais depuis 2010 un prix maximum est fixé. Il est égal à la base de remboursement augmentée d'une « marge de sécurité correspondant à 25 % de la base du remboursement et au maximum d'un montant de 10,80 €.

[608] Pour les génériques, le prix de prise en charge est fixé à -31 % du prix de remboursement du princeps. Les prix des génériques doivent être inférieurs à ce prix de prise en charge mais le prix est fixé par le fabricant. Les génériques n'ont donc pas tous le même prix.

¹²⁹ Mis en place par l'arrêté royal du 16 mars 2010 visant l'instauration d'honoraires pour la délivrance d'une spécialité pharmaceutique remboursable dans une officine ouverte au public.

- [609] Par la suite, d'autres baisses de prix de remboursement sont appliquées au princeps et aux génériques en fonction de l'ancienneté du principe actifs (-17 % après 12 ans et -2,41 % après 15 ans).
- [610] Par ailleurs des stratégies commerciales sont parfois mises en œuvre par les fabricants de princeps qui peuvent baisser leur prix de façon importante avant la tombée du brevet dans le domaine public et ainsi annihiler les possibilités des génériqueurs de pénétrer le marché.
- [611] Depuis avril 2012, la réglementation a introduit le principe des médicaments « les moins chers » définis pour une molécule donnée comme étant les médicaments dont le prix est situé entre le prix le moins cher et le prix le moins cher +5%. Une liste des médicaments « les moins chers » a été établie par l'INAMI et est mise à jour mensuellement.
- [612] La Belgique par sa politique de prix a favorisé le maintien d'une industrie pharmaceutique innovante sur son territoire au détriment d'une forte pénétration des génériques dont le niveau a atteint 14,5% des dépenses totales en 2010 soit un total de 469 M€ sur un volume total de 3 Md€.
- [613] Les leviers de la politique des médicaments reposent sur 3 acteurs : le médecin, le pharmacien et le patient.

4.1. Le médecin

- [614] Afin de limiter les dépenses de médicaments, les médecins doivent prescrire un certain taux de médicaments « les moins chers » variant selon les spécialités médicales. Il est ainsi de 50% pour les médecins généralistes et 65 % pour les gastroentérologues. Chaque médecin reçoit annuellement un bilan de sa prescription et des sanctions sont prévues. Elles n'ont cependant pas été mises en œuvre, l'INAMI se limitant à la vertu pédagogique de telles sanctions.
- [615] Par ailleurs, les médecins sont incités à prescrire en DCI. Ils peuvent également prescrire en DCI avec un nom de marque que les pharmaciens ont l'obligation de délivrer.
- [616] Le médecin garde la possibilité de refuser la substitution en inscrivant la mention « non substituable pour objection thérapeutique » sur l'ordonnance et en mentionnant la raison de l'objection dans le dossier du patient qui peut alors être contrôlé par le service d'évaluation et de contrôles médicaux de l'INAMI.
- [617] Par ailleurs, lorsque le patient est allergique à un excipient à effet notoire, le prescripteur mentionne « allergie à XX » sur l'ordonnance.
- [618] Les génériqueurs, disposent d'une force de vente visitant régulièrement les médecins généralistes pour les inciter à prescrire leurs génériques. Au total, selon l'INAMI, 90% des prescriptions en DCI comportent un nom de marque. Les génériqueurs en conséquence ne visitent pas les pharmaciens qui n'ont pas de pouvoir décisionnel et ne leur procurent donc pas d'avantages commerciaux.
- [619] Pour faciliter le travail des médecins le centre belge d'information thérapeutique publie et met en ligne le répertoire commenté des médicaments qui a pour objectif « l'usage rationnel des médicaments ». Les spécialités sont ainsi regroupées en 20 chapitres sur la base de leurs propriétés thérapeutiques et pharmacologiques. Le guide précise pour les pathologies principales, les traitements de référence, les effets indésirables, interactions et précautions particulières ainsi que le prix du traitement, le tout selon le principe de « pharmacothérapie basée sur les preuves ».

[620] Les prix des médicaments sont accompagnés d'un pictogramme permettant au médecin de savoir si le médicament est « bon marché » et donc exempté de supplément de ticket modérateur pour le patient.

4.2. Le pharmacien

[621] Jusqu'en avril 2012, les pharmaciens n'avaient pas la possibilité de substituer, ils devaient délivrer le médicament prescrit y compris lorsque la prescription était en DCI + nom de marque.

[622] Début 2012, la réglementation belge a introduit deux nouvelles mesures¹³⁰ :

- d'une part, la délivrance obligatoire d'un des médicaments « les moins chers », pour les traitements aigus, sur présentation d'une prescription en DCI, ce qui représente environ 5 % du volume total des prescriptions. Le pharmacien devra cependant tenir compte des recommandations « no switch » pour les médicaments à marge thérapeutique étroite qui incitent à maintenir le choix du médicament initial tout au long du traitement ;
- la délivrance obligatoire d'un des médicaments de la liste des « moins chers » pour les prescriptions d'antibiotiques et d'antimycosiques avec néanmoins d'éventuelles exceptions dans l'intérêt du patient, ce qui correspond à la délivrance des génériques et/ou du princeps.

4.3. Le patient

[623] Le patient a une incitation financière forte pour accepter la délivrance des médicaments « les moins chers ». Ainsi, s'il souhaite obtenir un médicament qui n'appartient pas à cette catégorie, il doit supporter l'intégralité du coût du traitement médicamenteux.

¹³⁰ INAMI, Délivrer le médicament le moins cher, brochure pour les médecins, dentistes et pharmaciens, avril 2012

Annexe 7 : Comparaison des politiques des médicaments génériques en Europe

[624] Afin de compléter et actualiser les informations relatives aux politiques des médicaments génériques en Europe, la mission a préparé un questionnaire transmis par la Représentation Permanente de la France auprès de l'Union européenne aux différents Etats membres. Onze pays ont répondu à l'enquête dont les résultats sont synthétisés dans cette annexe.

1. LISTE DES REPONSES RECUES

Les Etats membres suivants ont répondu à l'enquête :

- Allemagne
- Royaume Uni
- Autriche
- Belgique
- Espagne
- Estonie
- Finlande
- Grèce
- Malte
- Slovaquie
- Suède

2. REPONSES AUX QUESTIONS

2.1. *Place des médicaments génériques dans la consommation totale de médicaments prescrits pour chacune des 5 dernières années*

Tableau 22 : Pénétration des génériques dans les différents Etats membres

		2007	2008	2009	2010	2011
Allemagne	Volume/total	65,0 %	68,2 %	69,7 %	70,7 %	72,4 %
	Valeur/total	35,9 %	36,1 %	35,4 %	34,1 %	34,7 %
	Valeur/total	51,55 %	51,66 %	51,74%	51,76 %	
Autriche	Volume/total	21,1 %				
	Valeur/total	11 %				
Belgique	Volume/total	23,1 %	24%	25,3%	27,1%	30,9%
	Valeur/total	12,0 %	11,9%	13,4%	14,5%	14,9%
Espagne	Volume/total	20,94%	21,81 %	23,82%	27,39%	39,16 %
	Valeur/total	9,23%	9,20%	9,38%	10,91%	14,68%
Estonie	Volume/total					
	Valeur/total					
Finlande	Volume/total					50 % (estimé)
	Valeur/total					25 % (estimé)
Grèce	Volume/total	18%	18%	18%	18%	18%
	Valeur/total					
Malte	Volume/total					
	Valeur/total					
Slovaquie	Volume/total				44%	53%
	Valeur/total				26%	26%
Suède	Volume/total	44 %	45 %	46 %	46%	49%
	Valeur/total	15 %	14%	14 %	15%	15%
France	Volume/total	19,5%	21,2%	23,7%	24,5%	
	Valeur/total	9,3%	9,4%	10,5%	11,5%	

Source : Retraitement mission d'après les données transmises par les Etats membres

2.2. *L'auteur du choix d'un médicament générique*

[625] Le choix du médicament générique lorsque le médicament est prescrit incombe en majorité au pharmacien sauf dans les pays qui passent des appels d'offre (Allemagne, Suède, Malte) et dans lesquels le pharmacien doit délivrer le médicament retenu par l'assureur.

[626] Dans la majorité des Etats membres (à l'exception du Royaume Uni et de l'Autriche) le pharmacien a le droit de substituer un médicament princeps par un médicament générique sauf opposition du médecin. En Belgique le droit de substituer est limité à certaines catégories de médicaments.

[627] Pour tous les pays à l'exception de la Slovaquie, le patient ne décide pas du nom de fabricant du médicament générique qu'il achète.

2.3. *Obligations ou incitations éventuellement mises en place par l'Etat ou par les institutions d'assurance publiques ou privées envers les prescripteurs et les pharmaciens*

2.3.1. Pour les médecins

[628] Dans plusieurs Etats membres, les médecins sont largement impliqués dans la politique des médicaments génériques, notamment par la fixation d'objectifs en matière de coût de prescription.

[629] Ainsi en Allemagne, les médecins ont des objectifs à respecter pour le volume de prescriptions de médicaments génériques. Au Royaume Uni, le coût des médicaments prescrits est déduit du budget des Primary care trust où ils exercent. En Autriche, les médecins qui ont contracté avec le fond national d'assurance doivent respecter des guidelines medico-économiques (Richtlinien über die ökonomische Verschreibweise von Heilmitteln und Heilbehelfen, RöV). En Slovaquie les médecins doivent prescrire au sein d'une liste positive. En Belgique, les médecins ont l'obligation de poursuivre un certain pourcentage de médicament parmi ceux classés parmi « les moins chers ».

2.3.2. Pour les pharmaciens

[630] Dans tous les Etats membres, les pharmaciens tiennent une place centrale dans la politique des génériques. Dans la très grande majorité des pays, à l'exception notable du Royaume Uni, ils ont acquis le droit de substitution. Dans certains pays, les pharmaciens ont l'obligation de dispenser le générique le moins cher (Espagne, Estonie, Grèce, Malte pour son secteur publique, Suède) ou celui retenu par l'assureur (Allemagne).

2.3.3. Pour les patients

[631] Dans certains pays (Allemagne, Belgique, Estonie), le patient peut refuser le médicament générique. Il doit alors payer la différence entre le médicament princeps et le médicament générique.

2.4. *La mesure des écarts de prix entre médicaments princeps et génériques*

[632] Tous les pays ne mesurent pas les écarts de prix entre les médicaments princeps et génériques. Les écarts varient fortement selon les pays. Seule une comparaison des prix des doses unitaires permettrait de connaître les variations de prix (cf l'étude de la CNAMTS ou du GEMME). Le tableau suivant met cependant en évidence les différentes approches existantes en matière de fixation de prix.

Tableau 23 : Ecart de prix mesurés entre princeps et génériques

Pays	Ecart de prix mesuré
Allemagne	-70% voir -80% en cas d'appel d'offre
Autriche	- 48% pour le premier générique, -15% supplémentaire pour le 2 ^{ème} générique et -10% supplémentaire pour le 3 ^{ème}
Belgique	-31 % augmenté de -17% puis de -2,45% au cours du temps
Espagne	-40%
Estonie	-30%
Finlande	Au minimum -40%
Grèce	Au minimum -40% (depuis mars 2012)
Slovaquie	De -20 à -50%
Suède	Non mesuré globalement mais peut atteindre -95% pour certaines molécules
France	- 60%

Source : Retraitement mission d'après les données transmises par les Etats membres

2.5. Les modalités de remboursement des médicaments princeps et génériques

[633] Dans la majorité des Etats membres, les médicaments génériques et princeps sont pris en charge de la même manière par les assureurs.

2.6. Les mécanismes de fixation du prix des médicaments génériques

[634] Deux systèmes coexistent en Europe. D'une part, des pays où les prix des génériques sont libres (Allemagne, Royaume Uni, Finlande), où la concurrence entre laboratoires tirent les prix vers le bas et d'autre part, des pays où le prix du médicament générique est fixé administrativement par décote du prix du médicament princeps (Autriche, Belgique, Estonie, France, Grèce, Malte pour son secteur publique).

[635] La slovaquie a un système mixte. Le prix du premier générique doit être de -30% du prix du princeps. Les prix des autres génériques sont libres.

[636] En Suède, une vente aux enchères est organisée tous les mois et le générique qui la remporte doit être vendu obligatoirement dans les pharmacies les mois suivants.

2.7. Utilisation des remises sur ristournes, des TFR élargis et des appels d'offre par les assureurs

[637] La mission a choisi d'étudier 3 outils de la politique des médicaments génériques :

- le Claw back ou remise sur les ristournes : modèle anglais prévoyant que le pharmacien négocie le prix d'achat des génériques et reverse une partie des remises obtenues aux assureurs) ;
- les Jumbo groups : modèle allemand avec fixation d'un prix de remboursement pour une classe thérapeutique ;
- les appels d'offre : achat des génériques par les assureurs selon le principe d'un appel d'offre de marché public.

[638] Le tableau suivant montre que ses différents systèmes ont été peu diffusés au niveau européen. Ils restent essentiellement employés dans les pays qui les ont mis en place.

Tableau 24 : Cartographie de l'utilisation des pay back, jumbo group et appels d'offres

	Claw Back	Jumbo group	Appel d'offre
Royaume Uni	X	-	-
Allemagne	-	X	X
Autriche	-	-	-
Belgique	-	-	-
Espagne	-	-	-
Estonie	-	-	-
Finlande	-	-	-
Grèce	-	-	-
Malte	-	-	X (pour les pharmacies publiques)
Slovaquie	X	X	-
Suède	-	-	-
France	-	-	-

Source : Retraitement mission d'après les données transmises par les Etats membres

Annexe 8 : Liste des molécules tombant dans le domaine public entre 2012 et 2017

Tableau 4 – Chiffre d'affaires et montant remboursé en 2011 des principaux médicaments prochainement génériques (M€)

Médicaments dont le brevet échoit d'ici 2017	Date d'échéance	CAHT 2011 de ces médicaments en ville (M€)	Remboursement 2011 de ces médicaments en ville (M€)
Reminyl® (anti-alzheimer)	janv-12	40,7	35,0
Xalatan® (ophtalmologie)	janv-12	61,2	55,8
Aricept® (anti-alzheimer)	févr.-12	65,7	56,2
Naramig® (antimigraineux)	mars-12	13,9	11,9
Zomig® (antimigraineux)	mars-12	12,5	10,7
Atacand® (antihypertenseur)	avr-12	58,4	53,7
Kenzen® (antihypertenseur)	avr-12	41,8	38,4
Tahor® (hypocholestérolémiant)	mai-12	416,7	373,9
Neoral® (anti-infectieux)	juin-12	38,7	38,7
Aprovel® (antihypertenseur)	août-12	110,0	100,3
Coaprovel® (antihypertenseur)	août-12	110,2	99,5
Singulair® (antiasthmatique)	août-12	132,2	119
Nisisco® (insuffisance cardiaque)	sept-12	25,8	23,3
Oxycontin® (antalgique)	nov-12	16,2	14,8
Pariet® (hypocholestérolémiant)	nov-12	124,1	115,0
Symbicort-Turbuhaler® (antiasthmatique)	déc-12	180,1	156
Maxalt® (antimigraineux)	févr-13	3,3	2,9
Viagra® (urologie)	juin-13	27,2	0,0
Avandia® (antidiabétique)	août-13	2,4*	n.d.
Evista® (anti-ostéoporotique)	août-13	19,4	12,6
Optruma® (anti-ostéoporotique)	août-13	14,1	12,4
Seretide® (antiasthmatique)	sept-13	229,9	197,5
Xyzall® (antihistaminique)	sept-13	14,2	6,8
Lantus® (antidiabétique)	oct-13	146,3	127,1
Micardis® (antihypertenseur)	déc-13	24,9	22,7
Pritor® (antihypertenseur)	déc-13	10,9	9,9
Daivonex® (dermatologie)	janv-14	5,6	5,0
Kineret® (antirhumatisme)	mai-14	4,4	3,6
Seroplex® (psychotique)	mai-14	140,8	131,9
Izilox® (anti-infectieux)	juin-14	8,0	7,4
Aranesp® (antianémique)	août-14	149,9	115,1
Abilify® (psychotique)	oct-14	96,9	80,6
Almogran® (antimigraineux)	déc-14	14,6	12,7
Azopt® (ophtalmologie)	déc-14	15,6	14,7
Vesicare® (urologie)	janv-15	16,5	7,1
Neulasta® (anticancéreux)	févr-15	157,0	173,9
Modiodal® (psychotique)	oct-15	12,5	10,6
Tobi® (anti-infectieux)	oct-15	8,9	6,6
Relpax® (antimigraineux)	déc-15	27,0	23,9
Tigreat® (antimigraineux)	déc-15	5,9	5,1
Ketek® (anti-infectieux)	juil-16	5,8	5,3
Micardis Plus® (antihypertenseur)	janv-17	19,9	18,1
Prior plus® (antihypertenseur)	janv-17	7,5	6,8
Alteis® (antihypertenseur)	févr-17	16,3	14,8
Olmotec® (antihypertenseur)	févr-17	32,3	29,4
Crestor® (hypocholestérolémiant)	juin-17	283,0	257,4
Avodart® (urologie)	juil-17	36,7	16,4
Lumigan® (ophtalmologie)	juil-17	17,3	16,2
Nasacort® (antihistaminique)	juil-17	19,0	8,7
Micropakine® (antiépileptique)	oct-17	4,5	4,4
Cialis® (urologie)	nov-17	81,7	0,0
Total génériques 2012		1 448	1 302
Total horizon 2017		3 126	2 670

Source : CEPS pour les tombées de brevet, calculs DSS/6B sur données GERS à fin décembre 2011.

* Pour Avandia®, le CAHT est celui de 2010.

Annexe 9 : Contribution UNPF

La politique du médicament générique en France Place des pharmaciens

L'UNPF remercie les membres de la mission d'évaluation de la politique française des génériques de l'IGAS d'avoir reçu ses représentants. Ils ont ainsi pu exprimer leur position relative au médicament générique.

Même si le marché des médicaments génériques progresse en France (cf rapport du GEMME), à la date à laquelle notre délégation est reçue, on peut constater que la substitution réalisée par le pharmacien est arrivée à un point de blocage.

Cette situation s'explique par la trop grande importance de switches de prescription de produits génériques vers des produits brevetés concernant les mêmes indications. Par ailleurs, les communications négatives relayées par la presse grand public accentuent la méfiance vis-à-vis du générique et favorisent le recours à la mention « NS » de la part des médecins, sous la pression des patients, même en dehors de toute raison médicale justifiée.

L'UNPF propose de rappeler quelques points clés relatifs au médicament générique et d'étudier des pistes permettant de lever les freins à une plus grande dynamique du marché des génériques.

1. Santé publique

a. qualité / sécurité / efficacité des médicaments génériques

Les médicaments génériques sont régulièrement la cible d'attaques mettant en cause leur qualité, leur sécurité et leur efficacité.

Il convient de rappeler que le médicament générique n'est commercialisé que s'il obtient une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la part des autorités de santé : Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM, ex Afssaps) en France, European Medicines Agency (EMA) pour les AMM Européennes.

L'AMM est fondée sur¹ :

- l'examen d'un dossier pharmaceutique aussi complet que celui du médicament princeps. Ce dossier démontre la qualité du médicament par rapport aux normes en vigueur tant dans sa composition qualitative et quantitative que pour sa fabrication et son contrôle de qualité.

¹ Source : Rapport Académie de Pharmacie - GEMME et Avis et recommandations médicaments génériques – 07.05.2012 SG VF 2/4

- Les preuves de la qualité des matières premières sont fournies comme pour tout autre médicament. Toute modification de fournisseur ne peut intervenir qu'après autorisation des autorités de santé.
- L'ensemble du processus de fabrication suit les règles (européennes) de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) avec garantie dans le temps du maintien de cette qualité. Les fabricants doivent, à cet effet, mettre en place un système d'assurance qualité et des contrôles permanents qui font l'objet d'inspections par les autorités de santé.

Concernant les controverses portant sur l'efficacité et la tolérance des médicaments génériques, il faut noter que depuis leur lancement en 1999, aucun signal de pharmacovigilance n'a permis de mettre en doute ni leur qualité, ni leur efficacité. Toute déclaration de pharmacovigilance devant être réalisée auprès des laboratoires de médicaments dits princeps, il est probable que si une différence avait pu être démontrée entre les deux, certains laboratoires se seraient empressés de le faire savoir.

Les différences acceptées entre le princeps et le générique (*forme pharmaceutique* : gélule versus comprimé ; *excipients* ; *structure chimique du principe actif* : différents sels, esters, éthers, isomères... et *présentation*) n'ont aucun impact sur l'activité thérapeutique du médicament. En effet, ces différences n'ont été acceptées que parce qu'elles n'entraînent pas de différence au regard de la sécurité et de l'efficacité des spécialités pharmaceutiques concernées. La législation française, qui découle d'une directive européenne, oblige d'ailleurs les laboratoires à démontrer l'absence de différence en termes de sécurité et d'efficacité par des études appropriées (Art L 5121-1 5° du code de la Santé Publique). La modification de la formule excipiendaire ne provoque pas d'allergie. Les excipients à effet notoire sont très clairement mentionnés sur la boîte et dans la notice du médicament, qu'il soit générique ou princeps, et les réactions allergiques potentielles sont équivalentes quelque soit le statut du médicament. Par ailleurs, il est intéressant de souligner qu'avant l'arrivée des génériques, les effets allergisants des excipients n'étaient jamais évoqués.

b. Elargir la politique du générique à l'ensemble des acteurs impliqués

Les pharmaciens constituent actuellement le point d'ancrage de la politique du médicament générique en France. Or, la croissance du marché des génériques repose sur l'implication et la responsabilisation de nombreux acteurs en jeu.

Lever les doutes des patients :

Les médias ont tendance à répercuter facilement les études dénigrant les médicaments génériques et semant le doute quant à leur efficacité et sécurité. Cette communication « grand public » renforce la méfiance des patients vis-à-vis des médicaments génériques. Les pharmaciens constatent que cette méfiance est accentuée chez certains patients qui y voient un « sous-médicament » voire une « contrefaçon ».

Par ailleurs, la croyance selon laquelle les produits les plus chers sont les meilleurs est fortement ancrée dans la société et se manifeste d'autant plus dans le domaine de la santé où

les patients veulent le meilleur pour eux même et donc le plus cher ! Certains patients considèrent même que parce qu'ils «cotisent », ils ont droit aux meilleurs médicaments !

Enfin, cette méfiance vis-à-vis des génériques est « renforcée » par certains prescripteurs qui, parfois, pour « avoir la paix » utilisent facilement la mention « NS ».

Lever les doutes des médecins :

La croissance des génériques se heurte également à certains prescripteurs qui ne prennent pas de génériques pour eux-mêmes. Si les médecins ne sont pas fondamentalement opposés aux médicaments génériques dans leur ensemble, on peut, toutefois, établir une typologie des prescripteurs qui constituent un frein à leur développement. Il s'agit des médecins d'âge respectable qui prescrivent à la main, qui ont toujours été formés par les laboratoires et pour lesquels le générique représente un frein à la recherche et l'innovation. On peut également citer les médecins installés en grandes villes qui subissent la pression des patients et recourent facilement à la mention « NS ». Enfin, certains spécialistes (cardiologues et souvent les hospitaliers) semblent, dans la pratique quotidienne des officinaux, plus réfractaires que d'autres. De la même façon, la pratique officinale révèle que la mention « NS » est peu utilisée par certains spécialistes, y compris ceux pour lesquels « l'apparence » du traitement pourrait avoir un impact (les psychiatres).

Il existe des intérêts divergents des laboratoires qui sont à la fois une source d'information pour les prescripteurs, mais qui ont tendance à promouvoir des switch du répertoire vers le hors répertoire dès qu'un générique sort...(ex : inipomp et inexistum pour Mopral et Crestor pour Tahor...)

« Depuis 2005, année de référence pour le calcul des économies dans le rapport, le marché des médicaments génériques a progressé. En 2011, il représente 23,85% du marché pharmaceutique remboursable en volume et 13% en valeur (...). Les médicaments génériques permettent maintenant d'économiser bien plus qu'en 2005 (...) 2Md d'€ en 2011 et plus de 10 Md d'€ depuis 1999. Si les médecins avaient eu recours chaque fois que possible aux génériques (...) et n'avaient pas préféré la prescription de spécialités encore brevetées (...) les médicaments génériques permettant en effet de couvrir 76 % de l'offre de soin, les économies auraient été beaucoup plus importantes. En effet un point de prescription supplémentaire dans le répertoire permet d'économiser 100M d'€ (...) les médecins français n'ont prescrit qu'à 35% dans ce dernier en 2012 (...) contre 80% pour les américains (...) si le répertoire existait aux Etats-Unis ».

SOURCE :Rapport GEMME

Les autres professionnels de santé :

Les autres professionnels de santé travaillent en collaboration avec les pharmaciens et leur font confiance pour la délivrance des médicaments, qu'ils soient princeps ou génériques. N'ayant aucune visite de délégués médicaux (ou si peu) et ne ressentant aucune atteinte à leur liberté de prescription, il n'y a pas de la part des autres professionnels de santé de réticence vis-à-vis des génériques, tant pour leurs patients que pour leur usage personnel.

Les Autres acteurs :

Les puissants lobbys des Laboratoires de médicaments princeps mènent des actions de dénigrement des médicaments génériques auprès des médecins, des pouvoirs publics, des législateurs et, même, des figures d'Autorités telles que l'Ordre des Médecins et l'Académie de Médecine communiquent de façon négative sur le sujet.

Par ailleurs, la méfiance à l'égard des génériques est également engendrée par des erreurs de communication de la part de l'ANSM (AFSSAPS à l'époque) concernant les anti-épileptiques et la Levothyroxine.

Il convient également de souligner que l'Assurance Maladie, elle-même, manque de conviction dans sa communication relative aux génériques. Dans la Convention nouvellement signée, elle demande aux pharmaciens de ne pas changer de marque de génériques chez les patients âgés plus de 75 ans.

Enfin, les médias relaient plus facilement les études négatives sur le générique que celles démontrant leur bioéquivalence et les économies qu'ils permettent de réaliser.

Les pharmaciens qui ont largement contribué à l'essor du générique ne peuvent demeurer les seuls acteurs impliqués et responsabilisés.

2. Modèle économique

a. Exemples européens

Si la CNAM considère que les prix moyens des génériques en France sont, avec les prix italiens, les plus élevés en Europe², il convient de rester prudent puisque le GEMME³ conclut que le prix du générique en France, mesuré en PFHT par unité standard, est de 4% inférieur au prix moyen européen et de 15% pour les produits lancés après 2005.

L'UNPF n'est pas favorable à une généralisation des TFR (Tarif Forfaitaire de Responsabilité) qui supprimerait toute notion de concurrence et freinerait de fait le développement des génériques par les pharmaciens.

Concernant le modèle anglais de « claw-back » sur les remises, l'UNPF se demande pourquoi les 10 milliards d'économies réalisées par la Sécurité Sociale grâce à la substitution des pharmaciens n'ont pas été « partagées » avec le réseau pharmaceutique...

En cas de mise en place d'un modèle par appels d'offre (type allemand), l'UNPF redoute que des modifications trimestrielles ou annuelles des génériques déstabilisent les patients. De plus, ce modèle entre en contradiction avec la Convention pharmaceutique nouvellement signée dans laquelle l'Assurance Maladie demande aux pharmaciens de ne pas changer de génériques chez les patients âgés.

Dans le cadre des appels d'offres type anglais ou néerlandais, les retours terrains constituent une fragilité de la chaîne de production pour celui qui « gagne » l'appel d'offre et entraînent des conséquences en terme de stock et d'acheminement des médicaments (ruptures). Cela favoriserait les approvisionnements auprès des fabricants les moins chers, donc les moins disant et engendrerait un risque de suspicion de la part des autorités de santé locales sur la qualité des génériques.

² CNAMTS : « Generic Pricing Policies »

³ GEMME : « Le modèle français du générique est-il efficient ? » www.medicamentsgeneriques.info

L'UNPF rejette toute stratégie de santé qui se traduirait par un risque réel de baisse de qualité des médicaments délivrés, d'accroissement du risque de ruptures de stock, de renforcement de la méfiance vis-à-vis du générique et de modification des produits retenus (problème de compliance).

b. Recommandations

Les médicaments génériques ont été soutenus par les pharmaciens qui ont, largement, contribué à leur développement. S'ils représentent aujourd'hui 25% du marché pharmaceutique, cela représente 70% de substitution dans le répertoire. Les génériques ont permis de réaliser 2 milliards d'économies en 2011 et plus de 10 milliards depuis 1999.

Les efforts demandés aux pharmaciens sont constants (objectif de taux de substitution fixé à 85% dans la nouvelle Convention), des sanctions sont prévues et certaines CPAM mettent en place des rejets systématiques ou par lots... Or, comme nous l'avons déjà démontré, plusieurs acteurs interviennent sur ce marché et doivent également être responsabilisés (engagement des médecins à réaliser 20% de prescription en DCI...).

On a laissé se développer des forces d'inertie à la croissance du générique, il convient aujourd'hui de lever ces freins en agissant à plusieurs niveaux :

- **ouvrir le répertoire et éviter les switches** lors de l'arrivée de génériques dans une classe thérapeutique : cela minimise les économies potentielles et accroît le risque de rupture de la spécialité concernée
- **Stimuler la prescription en DCI**
- **Renforcer le 1/3 payant contre générique**, ce qui évitera la concurrence entre les pharmaciens. Cela permettra également de générer des économies substantielles pour la Sécurité Sociale
- **Ne pas augmenter le nombre de molécules soumises au TFR**, cela supprimerait toute notion de concurrence et freinerait le développement du générique par le pharmacien
- Assurer une **cohérence des messages relatifs aux génériques** de la part des autorités de santé
- **Communiquer sur la pertinence médicale des génériques**
- **Communiquer** auprès des médias sur la **valeur des génériques** et sur la **stimulation de la recherche** (innovation) par les économies réalisées

Les médicaments génériques représentent une part importante (25%) de la marge officinale. Des mesures trop contraignantes pour les pharmaciens risqueraient **d'impacter négativement le réseau**, qui génère 120 000 emplois, ainsi que le **maillage officinal** qui permet un accès de proximité aux soins.

Annexe 10 : Contribution collectif groupement de pharmaciens CNGPO

CNGPO – IGAS - Réunion du 6 juin 2012

1 - Analyser les principaux leviers de la politique de diffusion des génériques

Pharmacies

- Les mesures permettant de relancer la substitution (convention et engagements individualisés)
- Intérêt économique : marge du princeps en valeur + remise 17 %
- Extension du répertoire des génériques (sprays, antihistaminiques...)
- Campagne propre au CNGPO : conf. de presse courant juin, courrier médecin...

Patients

- Mesure 1/3 payant contre générique – attitude citoyenne des patients
- Communication nationale Grand-Public à destination des patients (amélioration de l'image du générique)
- Campagnes des CPAM : presse, courriers patients réfractaires...

Médecins

- La prescription obligatoire en DCI
- L'incitation des médecins à la prescription dans le répertoire
- Information des médecins sur la qualité des génériques : conditions octroi AMM, fabrication, équivalence au princeps et impact des excipients

2 - Etudier les freins à son développement

Médecins

- Utilisation de la mention NS par les médecins (22 % selon étude récente du GEMME contre 4 % pour Assurance Maladie) préciser % / prescriptions totales de celles avec au moins 1 médicament du répertoire.
- Rejet du Générique de certains médecins et prescription de médicaments de marque

Laboratoires

- Discours anti-génériques des visiteurs médicaux
- Phénomène d'érosion du Répertoire : Une fois que le médicament est générique, les laboratoires de référence « *switchent* » sur d'autres produits de marque à même effet thérapeutique.
- Laboratoires : stratégies d'entrave au développement des génériques par les laboratoires princeps (dépôt de brevets secondaires, litiges et conflits, campagnes de dénigrement, stratégies de contournement des génériques...)

Patients

- Idées fausses des patients sur les génériques (fausses informations sur internet)
- Méfiance générale des patients vis-à-vis des médicaments (scandale du Médiator)

Pouvoirs publics

- Usage du TFR qui doit être le dernier recours lorsque la substitution ne produit pas ses effets sur les économies escomptées

Instances

- Informations négatives sur la qualité des médicaments génériques (Académie de médecine)

3 - Les conditions de sécurité, d'efficacité et de qualité qu'offrent les médicaments génériques

- 250 à 300 molécules génériquées en France
- 96 % des génériques sont fabriqués en Europe – 55 % en France
- Mêmes critères de qualité que pour son princeps.
- Une AMM de qualité pour le générique :
 - Etude de bioéquivalence sur groupe de patients
 - Dossier AMM prouvant la similarité à la spécialité de référence par des études comparatives et la démonstration d'une bioéquivalence
 - Précision sur origine, mode d'obtention et spécification des matières premières
 - Méthodes validées de fabrication et contrôle du produit permettant de garantir la reproductibilité de la qualité du médicament d'un lot à l'autre et le maintien de cette qualité par des études de stabilité
 - Contrôles ANSM menés entre 1999 et 2006 sur 1658 spécialités (taux de non-conformité de 9,6 % pour les génériques contre 6 % pour le princeps : une différence jugée non significative)
 - Pharmacovigilance portant aussi bien sur le princeps que les génériques
 - Contrôle des fabrications hors UE Principes actifs : programme d'inspection par ANSM

4 - La pertinence du modèle économique français de la politique du générique, notamment au regard des exemples étrangers les plus intéressants (Royaume Uni, Pays-Bas, Allemagne, Belgique)

- 1 point de substitution entraîne 19 millions € d'économie, 1 point de prescription dans le répertoire entraîne 100 millions € d'économie
- Les Etats unis, l'Allemagne, la France, la Grande Bretagne, le Canada, l'Italie, l'Espagne et le Japon. Ils représentent 84 % des ventes mondiales. Dans ces pays, le médicament générique tient un rôle majeur dans la maîtrise des dépenses de santé, l'équilibre et la survie des modèles de protection sociale. Dans les pays en voie de développement il constitue un enjeu pour l'accès aux soins des populations.

Le marché européen

Les systèmes de santé des pays du Nord sont en tête des marchés de génériques et pratiquent des politiques incitatives par rapport aux génériques.

- avec un contrôle budgétaire de la prescription médicale assortie de la prescription en DCI (« dénomination commune internationale) = prescription par molécule
- et des sanctions en cas de dépassement de budget

Les marchés des pays du Sud sont considérés comme des marchés « émergents ».

Entre ces 2 modèles, la France a trouvé une position originale qui est aujourd'hui regardée comme un des systèmes de développement du générique les mieux organisés, les plus régulés et les plus efficaces.

Le médicament générique réduit le coût des médicaments, dégage des ressources financières. Le médicament générique préserve la qualité du système de santé : il prend en charge de nouveaux produits innovants et il participe au financement des politiques de prévention.

Annexe 11 : Contribution CISS



Mission IGAS
L'évaluation de la politique du générique

Note du CISS - 24 mai 2012

Interpellé par plusieurs témoignages d'usagers - reçus par le biais de la longue d'écoute et d'information juridique du CISS, *Santé Info Droits*, et des associations membres du collectif - inquiets de voir se développer une offre de médicaments à « tarifs différents » dont la délivrance est encouragée dans un souci d'économie, le CISS est attaché à ce que la plus grande transparence soit faite sur le marché des médicaments génériques. De nombreuses interrogations se posent en effet dans un contexte où :

- l'Assurance maladie encourage fortement les pharmaciens à délivrer des médicaments génériques en leur conférant un « droit de substitution », sauf mention expresse contraire du médecin prescripteur, et incite les patients à ne pas s'y opposer par le dispositif du « tiers-payant contre générique » ;

- l'Académie de médecine a récemment rendu public un rapport sur « La place des génériques dans la prescription » qui suscite de nouvelles réticences quant à la bioéquivalence entre produits princeps et produit générique et réactive le débat sur la substitution des médicaments à marge thérapeutique étroite ;

- l'indication, de plus en plus fréquente, de la mention « non substituable » sur les ordonnances médicales dont on peut déduire la méfiance, l'excès de précaution de la part des médecins, ou peut-être l'existence d'une forte lutte d'influence exercée par certains laboratoires pharmaceutiques sur les prescripteurs ;

- la place des médicaments génériques, dans un marché qui pèse mondialement près de 900 milliards de dollars, offre des opportunités économiques exceptionnelles à des producteurs qui, profitant d'une législation permissive, peuvent être tentés de commercialiser des produits importés dont la qualité est incontrôlable du fait d'une très forte externalisation et de la multiplicité des sous-traitants.

En tant que défenseurs des droits des usagers du système de santé et des consommateurs de médicaments en particulier, le CISS souhaite que les plus grandes précautions soient prises en amont et en aval de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique et que des représentants d'usagers participent de droit à toute procédure de pharmacovigilance impliquant notamment des médicaments génériques.

**ADMD - AFD - AFH - AFM - AFPric - AFVS - AIDES - Allegro Fortissimo - Alliance du Cœur - Alliance Maladies Rares - ANDAR
APF - AVIAM - Epilepsie France - Familles Rurales - FFAAIR - FNAIR - FNAPSY - FNAR - FNATH - France Alzheimer
France Parkinson - La CSF - Le LIEN - Les Aînés Ruraux - Ligue Contre le Cancer - Médecins du Monde - ORGECO
SOS Hépatites - Transhépatite - UAFLMV - UNAF - UNAFAM - UNAFTC - UNAPEI - UNRPA - Vaincre la Mucoviscidose**

Les points essentiels retenant la vigilance du CISS sont les suivants :

- **Sur les tests de bioéquivalence** : les tests de biodisponibilité entre produits princeps et produits génériques, s'exerçant sur quelques volontaires sains ne prenant pas d'autres médicaments, après une administration unique, suffisent-ils pour conclure à la bioéquivalence ?
- **Sur l'absence d'essais précliniques et cliniques** : le CISS estime que la procédure d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique, exonérant le demandeur de l'obligation de produire des tests précliniques et cliniques, doit être renforcée pour garantir, dans des conditions analogues à celles qui s'appliquent au contrôle du princeps, la plus grande sécurité sanitaire des médicaments en question.
- **Sur les tests de qualité** : la législation doit être d'application stricte, afin que le produit fini, importé le cas échéant, ne soit admis à la commercialisation qu'après avoir subi des tests d'innocuité et d'efficacité.
- **Sur la marge de tolérance de la biodisponibilité comprise entre 80% et 125 %** : le CISS estime que cette marge devrait être réduite (comprise entre 95% et 110%) afin de tenir compte :
 - o des spécificités des **médicaments à marge thérapeutique étroite** ;
 - o des effets de nuance selon **l'âge des patients** ;
 - o des absorptions multiples chez certains **patients polymédiqués**.

Il est en outre souhaitable qu'une exigence biosimilarité des excipients à effet notoire soit reconnue entre le princeps et le médicament générique.

- **Sur l'éthique des relations entre les professionnels de santé (médecins et pharmaciens) et l'industrie pharmaceutique** :
 - o **La publicité auprès des professionnels de santé** est dorénavant (depuis la loi sur la sécurité du médicament votée fin 2011) soumise à un contrôle a priori de l'ANSM. Par ailleurs, les **visiteurs médicaux** ne peuvent rencontrer les professionnels hospitaliers que dans un cadre collectif, devant plusieurs professionnels de santé (sauf exceptions) dans les conditions définies par convention conclue entre chaque établissement de santé et l'employeur de la personne concernée. Cette mesure, prévue par l'article 30 de la loi, a un caractère expérimental et avant le 1er janvier 2013, le Gouvernement devra présenter au Parlement un rapport dressant le bilan de cette expérimentation avec ses évolutions possibles en termes de pérennisation du dispositif, ainsi que son éventuelle adaptation à la médecine de ville.

Ces mesures, si elles constituent un début de réponse à un problème qui tient à l'ampleur des enjeux économiques de la prescription médicale, ne répondent pas à l'impératif d'indépendance qui devrait présider à l'impartialité et à l'intégrité des prescripteurs.

Afin de neutraliser les effets du marketing indirect exercé sur les médecins lors des visites médicales, qui par ailleurs prive le médecin de temps médical disponible, le CISS reprend à son compte les propositions faites par l'IGAS en 2011 visant à remplacer les visiteurs médicaux par « un organisme public d'information sur le médicament » pour « limiter le poids des firmes pharmaceutiques sur les prescripteurs ».

- Est-il acceptable que l'industrie pharmaceutique elle-même influence tant la **formation et l'information médicales**? Là encore, il est souhaitable de contrôler et de limiter le lobbying des laboratoires qui, bien que soumises à la loi anticadeau, concourt très largement au financement des congrès validant pour le développement personnel continue (DPC).
 - **Les liens d'intérêts entre médecins et laboratoires pharmaceutiques**, directs ou indirects, durables ou ponctuels, pouvant recouvrir des fonctions rémunérées de consultant, de conseil, des participations à des essais cliniques, des rapports d'expertise, des conférences, des actions de formation, etc, doivent être établis en toute transparence, et le CISS rejoint en ce sens les conclusions de l'Igas qui, dans son rapport de 2007 consacré à l'information des médecins généralistes sur le médicament, pointait « les conflits d'intérêts omniprésents » et « la nécessité d'appliquer de manière rigoureuse la loi relative aux conventions et aux liens unissant les professionnels de santé aux entreprises ».
- **Sur le droit à l'information des usagers** : les usagers, consommateurs de médicaments, doivent pouvoir accepter, ou non, qu'un médicament générique leur soit délivré par leurs pharmaciens après avoir été dûment informés sur la nature exacte du produit proposé (parfois en substitution). Ainsi, l'utilisateur doit savoir si le générique proposé à la délivrance est un « auto-générique », copie conforme du médicament original (même substance active, même quantité, même forme galénique, mêmes excipients), un « médicament essentiellement similaire » pour lequel l'excipient change mais ni la substance active, ni sa quantité, ni la forme galénique, ou un « médicament assimilable » pour lesquels des modifications minimales peuvent affecter la forme galénique (comprimé au lieu de gélule par exemple), la forme chimique de la substance active (sel au lieu de base, par exemple).

Si la convention passée entre l'Assurance maladie et les pharmaciens d'officine prévoit d'augmenter le taux de substitution par les génériques, cette montée en charge ne peut être envisagée qu'à la stricte condition que les patients soient informés du niveau de bioéquivalence du médicament qui leur est proposé par rapport au princeps.

- **Sur le droit de substitution des pharmaciens** : ce droit doit les inciter à choisir des génériques effectivement équivalents aux princeps et non pas seulement en fonction des avantages commerciaux proposés par les différents laboratoires de génériques. Cela nécessite une information transparente des pharmaciens sur la fabrication de ces produits pour un choix éclairé.
- **Sur le libre choix du patient** : le dispositif du « tiers-payant contre générique » ne doit pas pour autant priver l'usager du droit de préférer le princeps ou le générique. Aussi, il doit être clairement informé des choix dont il dispose et des conséquences qui en découlent, notamment du point de vue de la dispense d'avance de frais.
- **Sur la stabilité des médicaments génériques délivrés aux patients sous traitement au long cours** : dans la convention nationale passée avec l'Assurance maladie, les pharmaciens s'engagent à ce que 90% des patients de plus de 75 ans n'aient qu'une seule marque de générique délivrée (pour chacune des 11 molécules identifiées) afin d'éviter tout risque de confusion entre les médicaments . Le CISS estime que cet engagement devrait être pris pour tout patient à qui un traitement au long cours est prescrit
- **Sur les prescriptions faites initialement à l'hôpital** : lorsque les hôpitaux lancent des appels d'offres pour s'approvisionner en médicaments, c'est le produit du lauréat qui est prescrit et administré au patient à l'hôpital. A la sortie de l'hôpital, la substitution est peu proposée du fait de la « prééminence » de la prescription initiale à l'hôpital. Notons que la même retenue est observée s'agissant des prescriptions des médecins spécialistes.
Les causes de cet usage sont à rechercher et à prendre en compte pour promouvoir le juste soin au juste prix.
- **Sur la participation des représentants d'usager à toute procédure de pharmacovigilance impliquant des médicaments génériques** : les associations de patients doivent pouvoir jouer leur rôle de partie prenante au niveau de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé en participant aux commissions de pharmacovigilance. En outre, des efforts doivent être conduits pour permettre une pharmacovigilance citoyenne dans un contexte où la notification par les professionnels de santé est faible. Les préconisations du rapport de l'IGAS sur la pharmacovigilance et la gouvernance du médicament doivent être mises en œuvre.
- **Sur la procédure d'Autorisation de Mise sur le Marché** : une nouvelle réglementation de mise sur le marché plus contraignante sur les effets de tous les constituants et sur les effets du produit fini sous sa forme commercialisée est souhaitable.
- **Sur la transparence des négociations débouchant sur la fixation du prix des médicaments au niveau du CEPS** : dans un souci de transparence, le CISS souhaite que les conventions conclues avec les entreprises commercialisant les médicaments sur le marché français soient publiques et que des représentants d'utilisateurs soient admis à prendre part, au nombre de deux, aux procédures de négociation au niveau du CEPS.

Sigles utilisés

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (devenue ANSM)
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ex AFSSAPS)
APHP	Assistance publique hôpitaux de Paris
ASMF	Active Substance Master File
ASMR	Amélioration du service médical rendu
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CANSSM	Caisse Autonome nationale de la sécurité sociale dans les mines
CAPI	Contrat d'amélioration des pratiques individuelles
CCP	Certificat complémentaire de protection
CEPS	Comité économique des produits de santé
CISS	Collectif interassociatif sur la santé
CMP	Code des marchés publics
CMU	Couverture maladie universelle
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CPAM	Caisse primaire d'assurance maladie
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CSIS	Conseil stratégique des industries de santé
CSP	Code de la santé publique
CSS	Code de la sécurité sociale
CTD	Common technical document – Format du dossier d'AMM
DAM	Délégué de l'assurance maladie
DCI	Dénomination commune internationale
DEQM	Direction de l'évaluation et de la qualité des médicaments et soins de santé (EDQM en anglais)
DMF	Drug master file
EMA	European medicines agency- Agence européenne du médicament
FDA	Food and drug administration
FNMF	Fédération nationale de la mutualité française
FSPF	Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France
GEMME	Association des professionnels du médicament générique
GMP	Good manufacturing practices
HAS	Haute autorité de santé
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
IRDES	Institut de recherche et documentation en économie de la santé
LFSS	Loi de financement de la sécurité sociale
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OMS	Organisation mondiale de la santé

ONDAM	Objectif national des dépenses d'assurance maladie
PFHT	Prix fabricant hors taxes
SNIIRAM	Système national d'informations inter régions d'assurance maladie
TFR	Tarif forfaitaire de responsabilité
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie
UNPF	Union nationale des pharmacies de France
UNOCAM	Union nationale des organismes d'assurance maladie complémentaire
USPO	Union des syndicats de pharmaciens d'officine