

questions

d'économie de la santé

analyse

Repères

Cette étude décrit les stratégies déployées par les laboratoires à l'expiration des brevets de molécules importantes. Elle analyse l'interaction entre ces stratégies et la régulation du secteur pharmaceutique dans quatre pays (Allemagne, Etats-Unis, France et Royaume-Uni) et évalue leur impact sur la pénétration des génériques. Elle a bénéficié d'un financement de la Direction de la Sécurité sociale du ministère de la Santé en 2003.

Les analyses reposent sur une revue de littérature et sur l'étude d'une dizaine de cas de molécules majeures, tombées dans le domaine public autour des années 2000. L'impact de l'arrivée des génériques sur les marchés a été analysé à l'aide de données de remboursement et de données de ventes.

INSTITUT DE RECHERCHE ET DOCUMENTATION
EN ÉCONOMIE DE LA SANTÉ

Adresse :

10, rue Vauvenargues 75018 Paris

Téléphone : 01 53 93 43 02/17

Télécopie : 01 53 93 43 50

E-mail : document@irdes.fr

Web : www.irdes.fr

Directrice de la publication :
Dominique Polton

Rédactrice en chef :
Nathalie Meunier

Maquettiste :
Aude Sirvain

ISSN : 1283-4769

Diffusion par abonnement : 60 euros par an

Prix du numéro : 6 euros

En ligne sur www.irdes.fr

10 à 15 numéros par an

Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques : quelles stratégies pour quels effets ?

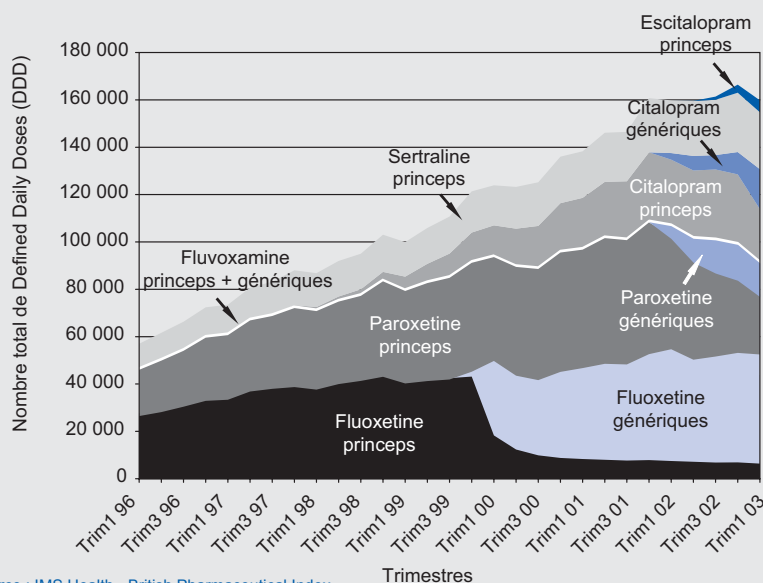
Nathalie Grandfils, Valérie Paris, Catherine Sermet

Aux Etats-Unis comme en Europe, un grand nombre de molécules largement prescrites sont tombées dans le domaine public ces dix dernières années ouvrant la voie à l'arrivée de génériques et menaçant sévèrement les chiffres d'affaires des laboratoires pharmaceutiques.

En France, le marché des génériques a connu un essor tardif et n'a commencé à se développer qu'au début des années 2000. C'est dans ce contexte que la Direction de la Sécurité sociale du ministère de la Santé a lancé un appel d'offres pour répondre aux questions suivantes : Quelles sont les stratégies mises en place par les laboratoires pharmaceutiques pour contrer l'arrivée des génériques ? Comment interagissent-elles avec la régulation ? Ces stratégies sont-elles efficaces ? Quelles sont leurs répercussions sur la pénétration des génériques ?

Notre étude a porté sur quatre grands marchés mondiaux et dix molécules majeures. Malgré la diversité des actions entreprises par les firmes pharmaceutiques, actions en justice, dépôts incrémentiels de brevets, extensions de gamme et d'indications, mise sur le marché de leurs propres génériques, passage en automédication, développement de molécules dérivées..., la chute des ventes du princeps paraît inexorable dans les mois suivant l'arrivée des génériques sur le marché (cf. graphique). Les conditions concurrentielles des différents contextes nationaux jouent toutefois un rôle important et certaines stratégies s'avèrent plus efficaces que d'autres.

Chute des ventes de princeps à l'arrivée des génériques sur le marché Exemple de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) au Royaume-Uni entre 1996 et 2003



Source : IMS Health - British Pharmaceutical Index

Au début des années 2000, un grand nombre de molécules arrivent au terme de la protection conférée par leur brevet. Certains laboratoires pharmaceutiques voient alors un pourcentage important de leur chiffre d'affaires menacé par la mise sur le marché de génériques. Face à cette situation, les laboratoires pharmaceutiques producteurs de molécules originales ou « princeps » vont mettre en œuvre diverses stratégies pour contrer la pénétration des génériques sur leurs marchés.

La nature des stratégies déployées et leurs résultats dépendent, au moins en partie, des contextes de régulation nationaux. C'est ce que nous avons observé à partir d'études de cas portant sur dix molécules majeures (cf. tableau page 5), pour lesquelles les stratégies et leur impact ont été analysés dans quatre pays : l'Allemagne, les Etats-Unis, la France et le Royaume-Uni.

Les objectifs conflictuels de la régulation : encourager l'innovation tout en facilitant l'entrée des génériques sur le marché

Les systèmes de santé sont confrontés, dans le domaine du médicament, à deux impératifs : la nécessité d'encourager l'innovation, en assurant aux produits innovants une période d'exclusivité sur les marchés suffisante pour rentabiliser

les investissements en recherche et développement des entreprises et, parallèlement, la volonté de maîtriser les dépenses de santé, en encourageant notamment le recours aux médicaments génériques. La protection industrielle et la réglementation de la mise sur le marché sont les instruments privilégiés de ces politiques. En général, les mesures adoptées aux Etats-Unis précèdent de quelques années les mesures prises en Europe.

Définitions

Dénomination commune internationale (DCI) : les médicaments sont commercialisés sous un nom de marque qui peut être différent selon les pays ; en revanche, la Dénomination commune internationale est commune à tous les pays et correspond au principe actif contenu dans le médicament. Par exemple, l'omeprazole est la DCI du médicament commercialisé en France sous les noms de Mopral® ou Zoltum®, en Allemagne sous le nom d'Antra®, au Royaume-Uni sous le nom de Losec® et aux Etats-Unis sous le nom de Prilosec®.

Defined Daily Dose (DDD) : dose quotidienne recommandée pour le traitement d'un adulte dans l'indication principale du médicament.

Générique : copie du médicament original lorsque celui-ci n'est plus protégé par son brevet. En France, on entend par spécialité générique d'une autre spécialité « une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, et dont la bio-équivalence avec l'autre spécialité a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. [...] les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique » (article L601-6 du code de la santé publique).

Un médicament générique ne peut être commercialisé qu'à l'expiration du brevet du médicament original. Il peut alors exister sur les marchés un médicament princeps et un ou plusieurs médicaments génériques.

Isomère : un isomère est une molécule qui a la même formule chimique brute que la molécule originale mais une forme développée différente dans l'espace, contrairement à ses génériques qui ont les mêmes formules brute et développée. Grâce à cette particularité, l'isomère possède des propriétés chimiques et parfois thérapeutiques différentes.

Médicament orphelin : un médicament est désigné comme orphelin s'il est destiné au traitement d'une maladie rare.

Over-The-Counter (OTC) : se dit d'un médicament qui peut être acquis sans ordonnance.

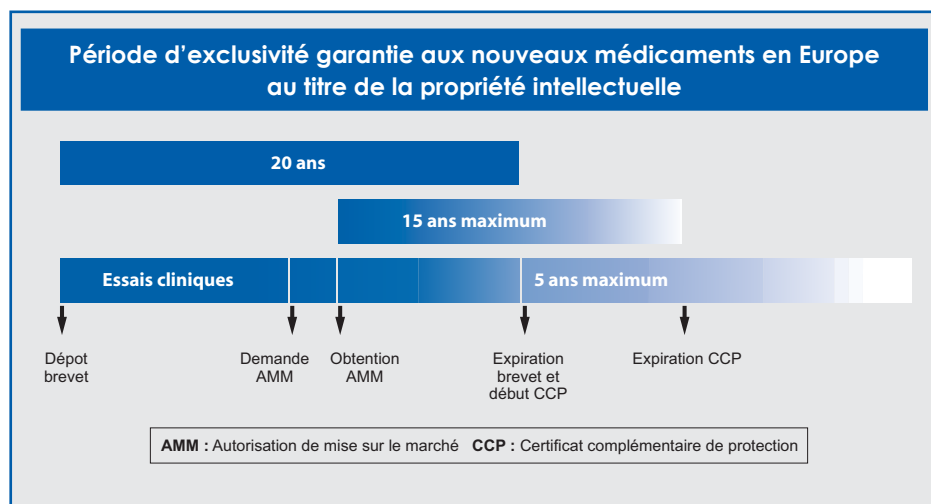
Princeps : nom donné au médicament original.

Prix de référence (TFR en France, Festbetrag en Allemagne) : montant forfaitaire pris en charge par l'assurance maladie pour tous les médicaments d'une classe thérapeutique. En France, les tarifs forfaitaires de responsabilité (TFR) sont définis pour des classes de médicaments regroupant un princeps et ses génériques.

Des certificats complémentaires de protection succèdent aux brevets pour garantir une période d'exclusivité aux innovations

Comme tous les autres produits, les médicaments sont protégés par des brevets dont la durée a été harmonisée à vingt ans à compter du 8 juin 1995 en application des accords du GATT (*General Agreement on Tariffs on Trade*) signés en 1994. Dans le secteur du médicament, une protection complémentaire est offerte pour compenser les longs délais de mise sur le marché.

Aux Etats-Unis, cette protection, instaurée pour la première fois en 1983 pour les médicaments orphelins a été généralisée à tous les médicaments un an plus tard par la loi Hatch-Waxman. La durée d'exclusivité sur le marché est donc allongée à l'expiration du brevet, de façon à récupérer la totalité des délais de traitement du dossier de mise sur le marché par la *Food and Drug Administration*



(FDA) et la moitié du temps consacré aux essais cliniques. En outre, toute nouvelle utilisation du produit, nouvelle indication ou nouvelle formulation augmente de trois ans cette exclusivité. Au total, la protection complémentaire est limitée à cinq ans et la durée totale d'exclusivité après la mise sur le marché ne peut excéder quatorze ans.

Pour encourager les essais cliniques et la mise sur le marché de médicaments pédiatriques, la loi de modernisation de la FDA, adoptée en 1997, prévoit un allongement de six mois supplémentaires pour toute la gamme d'un produit lorsque celui-ci obtient une indication pédiatrique pour l'une de ses présentations.

Enfin, la loi prévoit que le recours en justice pour violation de brevet contre un producteur de génériques suspend la commercialisation du ou des génériques visé(s), jusqu'à ce qu'un jugement ait été rendu¹.

En Europe, les certificats complémentaires de protection (CCP) ont été généralisés en 1993. Ils existaient en France

depuis 1990. Selon la loi 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 (cf. schéma page 2). En pratique, la durée du CCP est égale à la période écoulée entre la date de dépôt du brevet de base et la date d'obtention de la première AMM dans l'Union européenne, réduite de cinq ans.

Toutes ces mesures sont destinées à assurer un retour sur l'investissement en recherche et développement satisfaisant pour le producteur du médicament princeps. Parallèlement, les pays occidentaux ont progressivement facilité l'entrée des génériques sur le marché.

L'accès au marché des génériques est plus facilité aux Etats-Unis qu'en Europe

Aux Etats-Unis, la loi Hatch-Waxman de 1984 a donné la possibilité de réaliser des essais cliniques et de présenter un dossier de demande simplifiée de mise sur le marché avant l'expiration du bre-

vet, de façon à pouvoir commercialiser des génériques dès que le produit princeps n'est plus protégé. La loi impose également aux producteurs de princeps de déclarer tous les brevets en cours de validité sur le site de la FDA, les rendant ainsi plus visibles. Enfin, elle garantit une exclusivité de six mois au premier générique entrant sur le marché.

La législation européenne est moins favorable aux médicaments génériques. Jusqu'à présent, en application d'une directive européenne de 2001, les législations nationales interdisent l'utilisation du dossier d'évaluation clinique pendant une période de six à dix ans après l'AMM selon les pays. La directive européenne de 2004 prévoit d'harmoniser cette durée à huit ans dans tous les pays membres. Au bout de ces huit ans, les génériqueurs peuvent déposer une demande d'AMM allégée, mais le générique ne peut être commercialisé avant le terme de la période de dix ans suivant l'autorisation initiale du médicament de référence. Cette période de dix ans peut être allongée d'une année si le médicament a une nouvelle indication au cours des huit premières années suivant l'AMM, à condition que cette indication apporte un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes.

Enfin, cette directive prévoit aussi une année de protection supplémentaire lorsqu'un médicament de « prescription » devient médicament d'« automédication ».

D'autres éléments de régulation jouent également un rôle important dans la diffusion des génériques

La régulation du secteur du médicament recouvre un champ beaucoup plus large que celui de la propriété intellectuelle et d'autres éléments de contexte peuvent influencer le développement du marché générique : la régulation portant sur les prix, les conditions de remboursement, la prescription et la distribution des médicaments.

¹ La suspension est toutefois limitée à trente mois.

Éléments de la régulation susceptibles d'influencer le développement du marché générique

	France	Royaume-Uni	Allemagne	Etats-Unis *
Participation financière à la charge du patient plus importante pour le princeps que pour les génériques	Oui, car proportionnelle au prix, mais prise en charge par les assurances complémentaires	Non	Non, sauf Festbetrag	La plupart du temps
Prise en charge du princeps au niveau des génériques	Pour les produits soumis à TFR, soit environ 2,5 % du marché	Non	Pour les produits soumis à Festbetrag, soit environ 50 % du marché (en volume)	Non
Prescription en DCI	Engagement des généralistes pour une prescription à 100% en DCI en 2003, non respecté (environ 7% à ce jour)	Habituelle	Obligatoire à l'hôpital, fréquente en ambulatoire	Rare
Substitution par le pharmacien	Autorisée depuis 1999, sauf en cas de refus explicite du prescripteur	Non	Obligatoire depuis 2002, sauf en cas de refus explicite du prescripteur	Autorisée depuis les années 1970, sauf en cas de refus explicite du prescripteur
Incitation financière à la substitution pour le pharmacien	Marge équivalente à celle du princeps	Non	Non	Existe dans certains cas
Régulation des prix	Négociation avec les producteurs	Prix fixés librement, prix des génériques plafonnés	Prix libres	Prix libres, mais négociés par les gros acheteurs

* Aux Etats-Unis, la régulation de la prescription, de la distribution et de la participation des usagers n'est pas définie au niveau fédéral, ni même au niveau de chaque Etat, en dehors des règles applicables dans le cadre des programmes publics Medicare et Medicaid. Les assureurs ont de larges marges de manœuvre pour définir les médicaments qu'ils couvrent et à quelles conditions.

Ainsi, on peut s'attendre à ce que la demande de génériques soit stimulée par :

- des politiques différenciant la participation financière des patients selon que le produit est princeps ou générique, à condition que le différentiel reste à la charge de l'utilisateur et que celui-ci soit sensible au prix ;
- des habitudes de prescriptions des médecins privilégiant la dénomination commune internationale (DCI) au nom de marque ;
- le fait que le pharmacien ait le droit de substituer un générique à un produit prescrit et ait une incitation à le faire.

Il est plus difficile de prédire l'impact des politiques de prix de référence sur le développement du marché des génériques ; cet impact dépend d'abord du comportement des producteurs de princeps. Si ces derniers alignent leurs prix au niveau du prix de référence, ils peuvent alors entraver le développement du marché des génériques.

Au vu de ces considérations, le marché français paraît historiquement moins attractif pour les produits génériques que les trois autres pays (cf. tableau page 3). La situation a cependant évolué : aujourd'hui, les prix des nouveaux médicaments sont fixés à des niveaux plus proches des prix européens, les pharmaciens ont le droit de substitution (depuis 1999) et sont financièrement incités à l'utiliser, les médecins sont encouragés à prescrire en DCI (depuis 2002) et les réticences rencontrées à propos des génériques par les patients et par les médecins s'estompent.

Toutefois, sur la période et les études de cas présentés ici, le marché français était encore dans un fonctionnement peu propice au développement des marchés génériques.

Les laboratoires disposent d'un large arsenal de stratégies pour contrer les génériques

Les laboratoires ont développé une grande diversité de stratégies pour prévenir

les pertes liées à la concurrence par les génériques. Ces stratégies visent le plus souvent à accroître les durées de protection par les brevets, à retarder la mise sur le marché de génériques ou encore à entraver leur diffusion. Elles sont d'autant plus agressives que le marché est important et la pression concurrentielle forte ; elles atteignent donc leur paroxysme aux Etats-Unis.

La multiplicité des brevets complique la tâche des producteurs de génériques

Dès le début de la vie du médicament, la protection par les brevets est l'outil majeur pour contrer l'arrivée des génériques. Pour accroître cette protection, le laboratoire dépose, après la découverte de la molécule, toute une série de brevets : brevet sur la molécule et ses différentes structures chimiques, sur le mode de synthèse, sur la forme, sur les méthodes de traitement, sur les indications, sur le procédé de fabrication, les métabolites actifs, etc. 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. Glaxo-Smithkline (GSK), par exemple, a déposé quatre nouveaux brevets pour Augmentin® en 2000 aux Etats-Unis, deux ans avant l'expiration des premiers brevets. Dans ce cas précis, les brevets récents, contestés par les producteurs potentiels de génériques, ont été jugés invalides car dupliquant les brevets initiaux.

Les actions en justice freinent l'arrivée des génériques sur le marché

Les plus médiatiques des stratégies d'outre-Atlantique sont sans doute les batailles juridiques entre producteurs de princeps et fabricants de génériques. Les premiers accusent les seconds de violer des brevets encore valides ou contestent la bio-équivalence revendiquée par le génériqueur. GSK a ainsi intenté plusieurs

procès pour violation des brevets de Paxil® aux Etats-Unis et Lilly a poursuivi les génériqueurs de Prozac® pour les mêmes motifs. Dans de nombreux cas, les recours pour violation de brevets ont été perdus par les producteurs de princeps.

En fait, aux Etats-Unis, les laboratoires sont soupçonnés d'abuser du recours pour violation du brevet à cause de son caractère suspensif sur la commercialisation des génériques. Un aménagement de cette disposition a d'ailleurs été proposé. En revanche, des plaintes ont été déposées par certains Etats pour Medicaid², par de grands assureurs ou par des associations de consommateurs, qui dénoncent une violation de la loi anti-trust³ dommageable aux consommateurs. De grands laboratoires ont ainsi été condamnés à verser aux plaignants des sommes importantes pour compenser les pertes financières subies du fait du retard de la mise sur le marché des génériques (par exemple Bristol-Myers Squibb pour Buspar®).

Aux Etats-Unis, les recours en justice contre les génériqueurs ont donc permis à de grands laboratoires de gagner quelques précieuses semaines d'exclusivité sur le marché. A l'avenir, et même si le caractère suspensif du recours est maintenu, les sanctions financières désormais imposées en cas de recours abusif vont sans doute décourager ce type de stratégies.

Des accords avec les génériqueurs permettent parfois de différer l'entrée des génériques sur le marché

En marge de ces stratégies juridiques, certains laboratoires concluent également des accords financiers avec les laboratoires de génériques pour différer la mise sur le marché de concurrents.

² Programmes publics assurant un accès aux soins aux plus défavorisés, gérés au niveau de chaque Etat.

³ La loi anti-trust interdit de passer des accords avec des concurrents ou des clients dans le but de limiter ou de restreindre la concurrence, ou de partager des informations avec des concurrents ou des clients qui limiteraient ou restreindraient la concurrence.

Par exemple, en 1997, Hoechst a versé des sommes importantes au laboratoire Andrx pour qu'il retarde l'entrée sur le marché de son générique de Cardizem CD® ; cet accord a été jugé comme anti-concurrentiel par la *Federal Trade Commission* en 2000. Ces stratégies, bien qu'illégales, ont rencontré un certain succès aux Etats-Unis du fait du monopole de 180 jours accordé au premier générique entrant sur le marché. Cette disposition permet en effet au producteur du princeps d'identifier un seul concurrent et de contracter avec lui.

Les diversifications de gamme offrent la possibilité de détourner une partie de la prescription vers des segments de marché non accessibles aux génériques

Les stratégies de diversification de gamme, qui sont des stratégies plus globales, sont utilisées sur tous les marchés. Sans

être exclusivement destinées à contrer l'arrivée des génériques, elles permettent de détourner une partie de la prescription vers des produits encore protégés. Les laboratoires peuvent ainsi :

- développer de nouvelles formulations (nouveau mode d'administration, libération prolongée...), éventuellement brevetables elles aussi. Le laboratoire promeut alors intensément ces nouveautés avant l'expiration du brevet de la formulation initiale afin qu'elles supplantent cette dernière dans les prescriptions ou les habitudes de consommation (par exemple, Prozac® dispersible, Prozac® weekly⁴, Antra® MUPS⁵) ;
- mettre sur le marché de nouveaux dosages comportant par exemple moins de principe actif pour une efficacité similaire (le Lipanthyl® 160 mg a été mis sur le marché pour remplacer le Lipanthyl® micronisé 200 mg) ou

permettant de diminuer le nombre de prises quotidiennes (Glucophage® 1 000 mg) ;

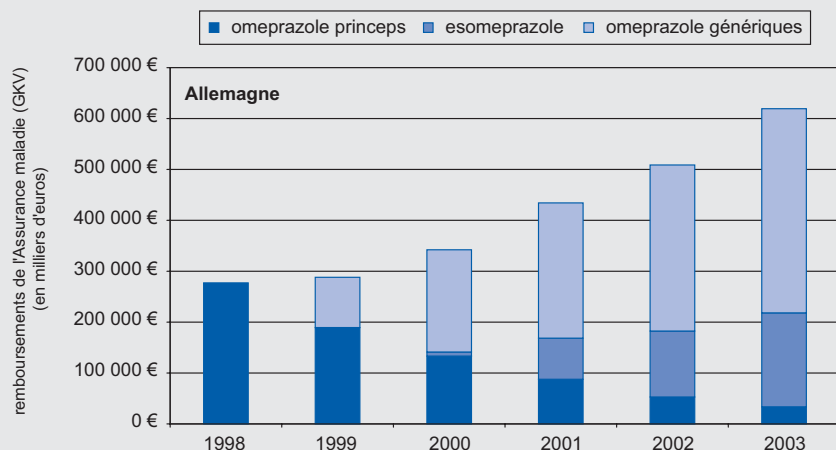
- produire des associations d'une molécule avec une autre. Par exemple en Allemagne, Inegy® associe les principes actifs de Zocor® (simvastatine) et d'Ezetrol® (ezetimibe) ;
- développer de nouveaux produits, très proches du produit initial et susceptibles de le remplacer : isomères, sels, esthers, métabolites actifs ou autres dérivés de la molécule originale. Dans certains cas, le nouveau produit présente une plus grande efficacité ou une plus grande tolérance, rendant le produit ancien « obsolète ». Ont ainsi été développées de nombreuses molécules dérivées : la desloratadine commer-

⁴ Prise hebdomadaire commercialisée aux Etats-Unis.

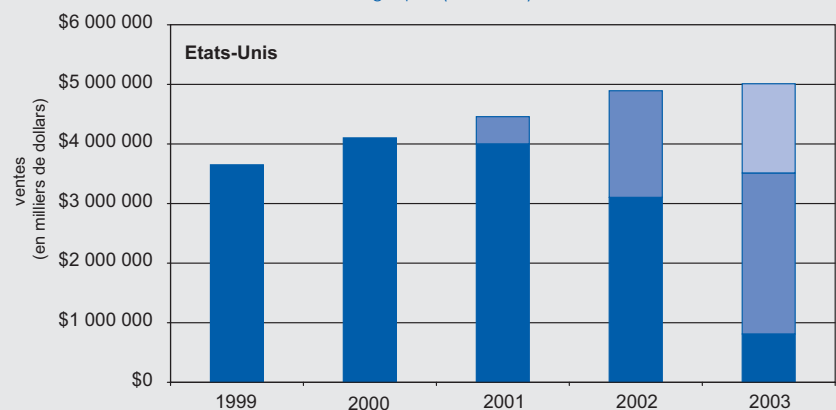
⁵ MUPS (Multiple Unit Pellet System) : formulation non commercialisée en France.

Stratégies des laboratoires pour freiner le développement des génériques pour les dix molécules étudiées					Stratégies observées				
DCI	Nom de la spécialité en France	Nom de la spécialité à l'étranger	Classe thérapeutique	Nom du laboratoire	Dépôt incrémental de brevets	Recours en justice contre génériques	Nouvelles formulations, extensions d'indications	Molécule dérivée	Passage en automédication
Amoxicilline-acide clavulanique	Augmentin®	Augmentin® (RU, USA) Augmentan (A)	Antibiotique	Glaxo Smith-Kline	x	x	x		
Buspirone	Buspar®	Bespar® (A) Buspar® (RU, USA)	Anxiolytique	Bristol Myers Squibb	x	x			
Cétirizine	Zyrtec® Virlix®	Zyrtec® (A, USA) Reactine® (A) Zirtec® (RU)	Anti-histaminique	UCB Pharma Sanofi Synthelabo			x	x	
Citalopram	Seropram®	Cipramil® (A, RU) Celexa® (USA)	Antidépresseur serotoninergique	Lundbeck			x	x	
Fluoxétine	Prozac®	Prozac®	Antidépresseur serotoninergique	Eli Lilly		x	x		
Gabapentine	Neurontin®	Neurotin® (A, RU)	Anticonvulsivant	Pfizer	x	x	x	x	
Loratadine	Clarityne®	Claritin® (US) Clarityn® (RU) Lisino® (A)	Anti-histaminique	Schering-Plough		x	x	x	x
Omeprazole	Mopral® Zoltum®	Antra® (A) Losec® (RU) Prilosec® (USA)	Inhibiteur pompe à protons	Astra Zeneca Aventis		x	x	x	x
Paroxétine	Deroxat®	Paxil® (USA) Seroxat® (A, RU)	Antidépresseur serotoninergique	Glaxo Smith-Kline		x	x		
Zolpidem	Stilnox®	Stilnoct® (RU) Ambien® (USA)	Hypnotique	Sanofi-Synthelabo			x		

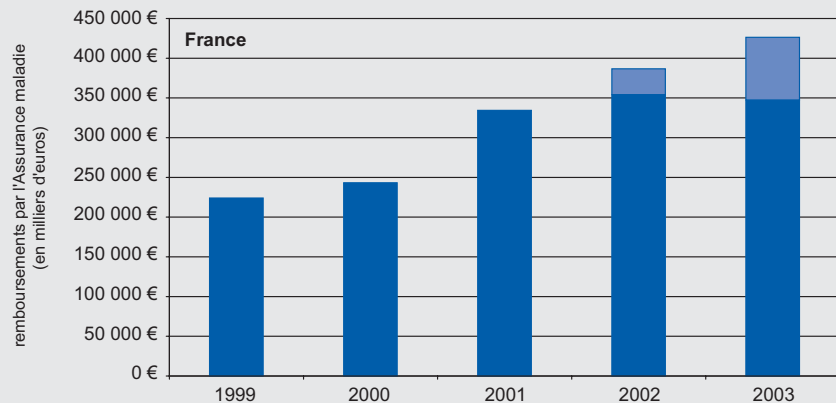
Evolution du marché de l'omeprazole et de son isomère (esomeprazole) à l'arrivée des génériques Allemagne, Etats-Unis, France, Angleterre (1998-2003)



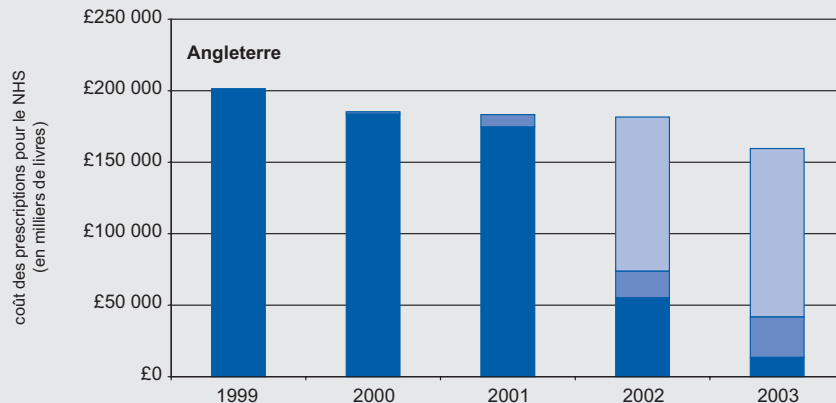
Source : Arzneiverordnungsreport (1999-2004)



Source : Drug Topics (1999-2003)



Source : Medic'Am (2000-2004)



Source : PACT England (1999-2003)

En Allemagne, les génériques ont précédé la mise sur le marché de l'esomeprazole (isomère de l'oméprazole). Depuis leur introduction sur le marché, les génériques comme l'esomeprazole gagnent chaque année des parts du marché du princeps mais ce sont les génériques qui arrivent en tête avec une part de marché de 65 % en 2003 (30 % pour l'esomeprazole cette même année).

Aux Etats-Unis, l'esomeprazole est arrivé sur le marché deux années avant les génériques ; les parts de marché de l'esomeprazole n'ont cessé de croître, passant de 10 % en 2001 à 54 % en 2003. A cette date, les génériques ne représentent que 30 % du marché total omeprazole/esomeprazole.

En France, l'esomeprazole a été commercialisé en 2002, soit deux ans avant l'arrivée des génériques. En 2003, Inexium® était le 14^e produit remboursé par le Régime général de l'assurance maladie tandis que Mopral® avait gardé sa première place. Les premiers génériques sont arrivés sur le marché en mars 2004. Le taux de substitution de Mopral® par un générique aurait atteint 60 % dès le mois de juin (cf. Le quotidien du médecin du 6 juillet 2004).

En Angleterre, l'esomeprazole, commercialisé un an avant l'arrivée des génériques, gagne chaque année quelques parts de marché mais n'a pas empêché les génériques d'envahir le marché. En 2003, 74 % du coût et du nombre de lignes de prescriptions sont relatifs aux génériques. Contrairement aux autres pays, le coût global des prescriptions d'omeprazole/esomeprazole diminue en 2003 du fait d'une baisse massive des prix des génériques ; le nombre de lignes de prescription est quant à lui en augmentation en 2003.

cialisée en France sous le nom d'Aerius®⁶, l'esomeprazole (Inexium®⁷), l'escitalopram (Seroplex®⁸), la levo-cetirizine (Xyzall®⁹).

En France, la Commission de transparence a évalué l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par ces molécules. Elle a attribué à Inexium® une ASMR de niveau IV (amélioration mineure), à Aerius® et Xyzall®, une ASMR de niveau V (aucune amélioration)¹⁰. Dans la négociation avec le Comité économique des produits de santé (CEPS), ces produits ont logiquement obtenu des prix inférieurs à ceux des molécules originales. Ceci donne un argument supplémentaire au laboratoire pour promouvoir leur prescription et barrer la route aux génériques, en empêchant toute forme de substitution.

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.

Pour favoriser le développement de ces nouveaux médicaments, leur commercialisation s'accompagne parfois du retrait du marché des anciens produits de la gamme. Ainsi, en Allemagne, AstraZeneca a retiré du marché toutes les formes de sa spécialité Antra® (omeprazole), pour ne conserver que la forme MUPS. En Allemagne encore, Lisino® (loratadine) n'est plus commercialisé et en France, Zyrtec® (cetirizine) vient d'être retiré du marché deux mois avant l'expiration de son brevet. Dans ces deux cas, les laboratoires ne commercialisent plus que les nouveaux produits.

Ces molécules permettent parfois le report d'une partie des ventes du princeps aux dépens des génériques. Dans le cas de l'oméprazole, la molécule isomère a été mise sur le marché aux Etats-Unis deux années avant l'arrivée des génériques et a permis à AstraZeneca de conserver près des trois quarts du marché qu'il avait dans cette indication. La stratégie semble avoir été moins payante en Angleterre où la mise sur le marché de l'esomeprazole

a pourtant également précédé celle des génériques. En Allemagne, l'esoméprazole est arrivé sur le marché après les génériques. Il a pris une part de marché non négligeable, sans toutefois ralentir la progression des génériques. En France, les génériques de l'oméprazole ne sont arrivés qu'en 2004 mais l'esomeprazole, commercialisé en 2002 représente en 2003 plus de 18 % du marché (cf. graphique page 6).

De même, la desloratadine, métabolite actif de la loratadine, a capté la moitié du marché total (loratadine et desloratadine) en Allemagne et près des trois quarts en Angleterre, laissant le reste du marché aux génériques.

Rendre le médicament accessible sans prescription et parier sur l'attachement à la marque sont également des stratégies utilisées

Le passage en médicament d'automédication (ou passage en OTC ou *switch OTC*) est également une des stratégies utilisées. La nouvelle réglementation européenne favorise cette stratégie en accordant un

an d'exclusivité supplémentaire pour les produits que les laboratoires décident de passer en OTC. Aux Etats-Unis, le passage en OTC est encouragé par les assureurs qui profitent de l'occasion pour retirer des listes de médicaments pris en charge tous les concurrents des produits passés en OTC : ainsi, Claritin® (loratadine) est devenu médicament OTC aux Etats-Unis en 2002 et parallèlement certains assureurs ont retiré l'ensemble de la classe des antihistaminiques non sédatifs de leur liste de médicaments pris en charge ou ont augmenté le copaiement lié à ces médicaments. De même, le passage en OTC de certaines formes du Prilosec® (omeprazole) a été accompagné d'une augmentation du copaiement.

Le passage en OTC de l'antihistaminique Claritin®, au moment où il perdait son exclusivité sur le marché, n'a pas vraiment produit les effets escomptés. Cette

⁶ Aerius® en Allemagne, Neoclarityne® au Royaume-Uni, Clarinex® aux Etats-Unis.

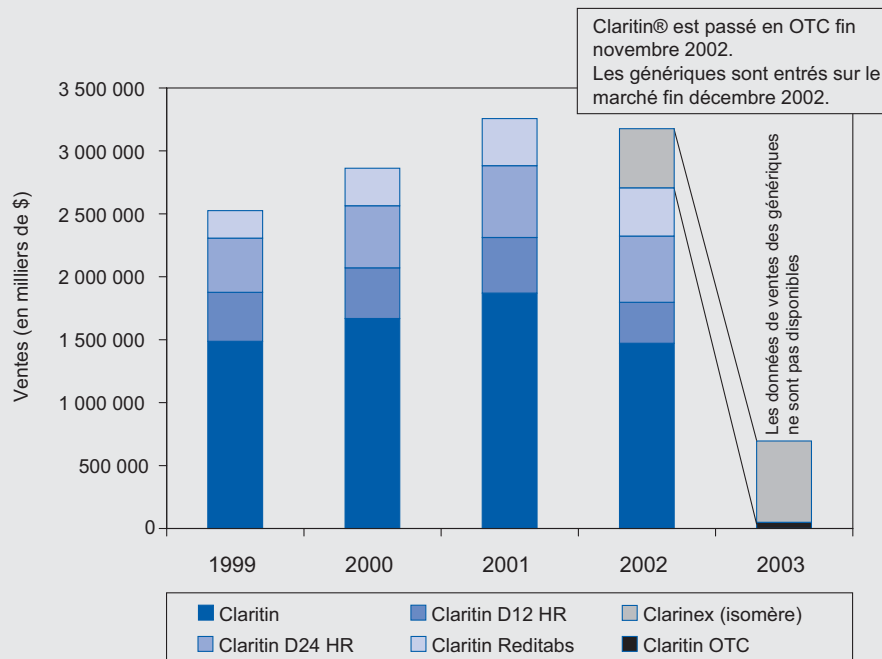
⁷ Nexium® dans les trois autres pays.

⁸ Cipralax® en Allemagne et au Royaume-Uni et Lexapro® aux Etats-Unis.

⁹ Xusal® en Allemagne, Xyzal® au Royaume-Uni.

¹⁰ L'évaluation de l'ASMR de Seroplex® est en cours.

Ventes de Claritin® et de son métabolite actif aux Etats-Unis, 1999-2003



Sources : Données 1999-2002 : Scott Levin SPA, cité par Drug Topics

Données 2003 : Extrapolation des auteurs pour 2003 à partir du rapport annuel 2003 de Schering-Plough

Les ventes de Claritin® Syrup et de Clarinetin® orodispersible ne sont pas prises en compte.

stratégie n'a pas empêché le laboratoire de subir de lourdes pertes et les génériques de Claritin® vendus en OTC ont même concurrencé le produit à base de desloratadine lancé par le laboratoire pour succéder à Claritin® sur le marché de prescription (cf. graphique page 7).

La promotion directe auprès du consommateur, qui a pour objet de créer une fidélité à la marque, est un élément important des stratégies des laboratoires. Interdite par la législation européenne pour les médicaments pris en charge publiquement, elle est parfois détournée par les laboratoires qui associent leur nom à des campagnes d'information sur des pathologies et les traitements disponibles. Aux Etats-Unis où la promotion auprès du consommateur est autori-

sée, plusieurs produits ont bénéficié de campagnes publicitaires très importantes (Zyrtec®, Claritin®...), aussi bien auprès des prescripteurs que des consommateurs.

Le laboratoire peut produire lui-même le générique d'un de ses principes

La production de génériques par le laboratoire producteur du principe fait également partie de l'arsenal stratégique visant à limiter les pertes totales du producteur du principe. De nombreux laboratoires ont développé des filiales dévolues aux génériques : ainsi Merck-Lipha continue de commercialiser le Glucophage® tandis que Merck Generics a mis son générique sur le marché : la Metformine Merck®.

Le laboratoire innovant peut également mettre à la disposition du génériqueur sa chaîne de fabrication, en échange de royalties. GSK a ainsi produit des génériques de paroxétine pour les laboratoires Par Pharmaceuticals.

Enfin, en dernier recours, les laboratoires tentent de limiter leurs pertes en baissant le prix du principe

La baisse du prix du principe au niveau du prix des génériques peut permettre de garder l'avantage acquis par la marque et de conserver une part de son marché. Cette politique n'est pertinente que lorsque la demande est sensible au prix. En France, les laboratoires y ont eu massivement recours au moment de l'introduction des Tarifs forfaitaires de responsabilité (TFR).

L'impact des stratégies des laboratoires diffère selon les conditions du marché

Outre l'impact direct de ces stratégies que nous avons pu évaluer au travers des études de cas citées plus haut, il existe toute une littérature, essentiellement américaine, sur l'évolution des marchés à l'arrivée des génériques et quelques études décrivent l'impact des stratégies

des laboratoires. Sans reprendre ici l'intégralité de cette littérature, on peut retenir les faits suivants :

- les génériques sont d'autant plus nombreux que les ventes et le prix du principe sont élevés,
- l'évolution du prix du principe dépend de la sensibilité de la demande au prix du produit. En particulier, si le produit a su créer une fidélité à la marque, le laboratoire peut maintenir son prix malgré l'arrivée des génériques moins chers, voire même l'augmenter sur les segments de marché les moins sensibles aux prix.

Les études montrent également que la baisse du prix du médicament principe ou la production de génériques par le producteur du principe permet de limiter la pénétration des génériques concurrents sur le marché.

* * *

En conclusion, les contextes de régulation nationaux semblent jouer un rôle important dans la dynamique des marchés à l'expiration de la période d'exclusivité d'une molécule innovante. Les nombreuses stratégies mises en œuvre par les laboratoires ne peuvent que modérément freiner l'entrée sur le marché des génériques et les empêcher de dominer rapidement le marché : à l'échéance de leur brevet, la chute des ventes de médicaments principe semble inexorable.

Certaines de ces stratégies peuvent toutefois s'avérer relativement efficaces, en particulier la mise sur le marché de produits de nouvelles formulations ou de molécules dérivées.

Voir aussi

Mrazek M., Franck R., *The off-patent pharmaceutical market in regulating pharmaceutical in Europe: striving for efficiency, equity and quality*, Mossialos E., Mrazek M., Wallely T., Open University Press, Maidenhead, 2004.

Berthet E., *Les obstacles juridiques à l'essor des génériques*, Editions de la Santé, Paris, 1998.

Les sources de données utilisées

Les sources de données utilisées sont les suivantes :

- les données de remboursement du Régime général de l'Assurance maladie hors sections locales mutualistes pour la France (MEDIC'AM),
- les données de remboursement de la caisse GKV (Assurance maladie légale) pour l'Allemagne (Arzneivordnungsreport),
- la base de données PACT pour l'Angleterre (Prescribing Analysis and Cost Tabulation), sous-produit de la base de données compilée par la PPA (Prescribing Pricing Authority) à partir de la transmission d'informations par les pharmaciens sur les prescriptions ; cette base fournit le coût des prescriptions pour le *National Health System (NHS)* en Angleterre,
- de données de ventes de médicaments aux officines en Allemagne et au Royaume-Uni, fournies par la société IMS-Health pour la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine,
- des données de ventes aux Etats-Unis (TOP 200) qui proviennent des bases Scott-Levin Source Prescription Audit jusqu'en 2002 puis Verispan SPA, citées par Drug Topics (www.drugtopics.com),
- des données de ventes figurant dans les rapports annuels des laboratoires pharmaceutiques.