



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre :

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

LE MARCHÉ DU MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE EN EUROPE ET AUX ÉTATS-UNIS : CADRE RÉGLEMENTAIRE ET ACCÈS AU MARCHÉ

Présenté par

Luc KEMPF

Soutenu le 27 septembre 2024 devant le jury constitué de

Pr. Jean-Yves PABST, Président

Dr. Emmanuel BOUTANT, Directeur de thèse

Dr. Joffrey DANARD HOULLE, Autre membres du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe BOUCHER	Physiologie
Nathalie BOULANGER	Parasitologie
Line BOUIEL	Chimie thérapeutique
Rascal DIBIEB	Biophysique
Saïd ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie GEDFRROY	Microbiologie
Philippe GEDRIGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther KELLENBERGER	Bio-informatique
Maxime LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric MARCHIONI	Chimie analytique
Francis MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves PABST	Droit économie pharm.
Francoise PONS	Toxicologie
Valérie SCHINI-HERTH	Pharmacologie
Florence TOFI	Pharmacologie
Thierry VANDAMME	Biogalénique
Catherine VONTURON	Pharmacognosie
Rascal WEHRLE	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc LESSINIER	Biochimie
Bruno MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Tatouline SOULAS-SPRAUËL	Immunologie
Geneviève UBEAUD-SÉQUER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Mathieu FOHRIER	Pharmacie d'officine
Philippe GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe MANDE	ingénierie pharmaceutique
Caroline WELER - WEHBLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha BATDOL	Biochimie
Martine BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elsa BOMBAIDA	Biophysique
Aurélie BOURGEOUX	Pharmacochimie
Emmanuel BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anna CASSET	Toxicologie
Thierry CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela CHIFFEY	Pharmacie biogalénique
Guillaume CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella DE GIOBBI	Pharmacochimie
Serge DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle HAAN-ARCHIDOFF	Plantes médicinales
Célien JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie KARDENKO	Pharmacochimie
Sonia LEBREL	Chimie analytique
Clarisse MAECHLING	Chimie physique
Rachef MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa MEHADI	Chimie
Nathalie NIEDEBHOFFER	Pharmacologie
Sergio ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie PERROTTEY	Parasitologie
Romain PERTSCH	Chimie en flux
Frédéric PRZYBYLLA	Biostatistiques
Patrice BASSAM	Microbiologie
Éléonore BEAL	Biochimie
Andreas BESSCH	Biophysique
Ludvine BETAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole BONZANI	Toxicologie
Emilie SICK	Pharmacologie
Yaouba SOUABDOU	Pharmacognosie
Maria-Victoria SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme TERRAND	Physiopathologie
Nessera TOUNDI	Chimie physique
Aurélie URSAIN	Pharmacognosie
Bruno VAN EVERLOOY	Physiologie
Maria ZENOU	Chémoinformatique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BBUNET	Parasitologie
Nelly ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien BETA	Biochimie
-------------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

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

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

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de cette thèse d'exercice.

En premier lieu, je souhaite remercier chaleureusement mon directeur de thèse, Emmanuel BOUTANT, pour son encadrement, ses précieux conseils, et son soutien indéfectible tout au long de ce travail. Ses compétences et son exigence scientifique ont été une source constante d'inspiration et de motivation.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Professeur Jean-Yves PABST, président de ce jury de thèse. Votre expertise, votre rigueur scientifique et votre bienveillance ont été d'une grande valeur pour l'évaluation de ce travail. Merci pour la confiance que vous avez accordée à ce projet et pour votre rôle déterminant dans sa validation.

Je remercie les membres du jury, Jean-Yves PAST, Emmanuel BOUTANT et Joffrey DANARD, pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour leurs remarques pertinentes qui ont permis d'enrichir cette thèse. Merci Joffrey de me m'avoir poussé tous les jours au bureau.

Un grand merci à mes amis, Thomas, Elisa, Alexia, Julien, Théo, Adrien et tous les autres pour leur soutien moral, leurs encouragements, et les moments de partage qui ont rendu ces années d'études inoubliables de la plus belle manière.

À ma grande sœur Jeanne et mon grand frère Achille, je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre amour, et ce depuis que je suis petit. Merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Je tiens remercier Manon pour ton soutien indéfectible et ta patience tout au long de ce parcours. Ta présence à mes côtés a été une source de réconfort et de motivation, surtout lors des moments les plus difficiles. Ton amour, ta compréhension et tes encouragements constants m'ont donné la force de persévérer et de mener ce projet à bien. Merci pour toutes les attentions et pour les moments de joie partagés.

Je souhaite surtout remercier ma Maman et mon Papa pour leur amour sans faille, leur patience et leur soutien inconditionnel. Merci pour les sacrifices que vous avez consentis, pour vos conseils avisés, et pour avoir toujours cru en mes capacités. Je vous dédie cette thèse en reconnaissance de tout ce que vous avez fait pour moi. Merci du fond du cœur.

Jacques, mon petit frère, dont l'influence positive et l'inspiration m'ont accompagné tout au long de ce parcours, sans qui la vie aurait été moins belle et facile. Merci pour tes mots réconfortants et les moments incroyables passés tous les deux. Ta confiance et ton affection ont été une source constante de motivation. Cette thèse est aussi pour toi, en reconnaissance de tout ce que tu m'apportes au quotidien.

Tables des matières

Remerciements.....	3
Liste des abréviations	5
Introduction.....	7
I. Accès au marché d'un médicament	8
A. Historique du Dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché et du format Common Technical Document ou Document Technique Commun (CTD).....	12
B. Le brevet pharmaceutique et certificat complémentaire de protection	14
II. Les médicaments génériques	15
A. Définition	15
B. Les études de bioéquivalence.....	17
III. Description du Common Technical Document (CTD)	19
A. Module 1.....	20
B. Module 2.....	21
C. Module 3.....	22
D. Module 4.....	22
E. Module 5.....	22
F. Médicament générique : dossier allégé	22
IV. Cadre réglementaire des médicaments génériques.....	24
A. En Europe.....	24
B. En France	26
C. Aux États-Unis.....	28
D. Point commun	29
V. Le marché des médicaments génériques	29
A. Le marché des génériques en Europe	30
B. Le marché des génériques aux États-Unis.....	34
C. Le marché des génériques en France	36
D. La publicité pour les médicaments génériques en France	40
E. Synthèse de l'accès au marché des génériques	42
VI. Amélioration concernant le marché des génériques	44
VII. Les industries pharmaceutiques spécialisées dans le générique	47
VIII. Conclusion	48
Annexe.....	58

Liste des abréviations

A

- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANDA : Abbreviated New Drug Application
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

C

- CAS : Chemical Abstracts Service
- CEPS : Comité Économie des Produits de Santé
- CCP : Certification Complémentaire de Protection
- CTD : Common Technical Document

D

- DCI : Dénomination Commune Internationale

E

- EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Association
- EMA : Agence Européenne des Médicaments

F

- FDA : Food and Drug Administration

G

- GDUFA : Generic Drug User Fee Amendments

H

- HAS : Haute autorité de santé

I

- ICH : The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

L

- LEEM : Les entreprises du médicament

O

- OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P

- PCT : Traité de coopération en matière de brevets (Patent Cooperation Treaty)
- PFHT : Prix fabricant hors taxe
- PPRS : Pharmaceutical price regulation scheme

Q

- QOS : Quality Overall Summary (Résumé global de la qualité)

N

- NHS : National health service
- NDA : New Drug Application

S

- SMR : Service Médical Rendu

T

- TFR : Tarif forfaitaire de responsabilité

U

- UE : Union Européenne
- UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Introduction

D'après le code de la santé publique article L5111-1 « on entend par médicament à usage humain toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique ou métabolique... » (1).

Un médicament générique possède la même composition qualitative et quantitative en principe actif que le médicament de référence, il a la même forme pharmaceutique et sa bioéquivalence avec la spécialité de référence a été démontré par des études de bioéquivalence. Tel que définis par les articles L.611-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle, les médicaments sont protégés par le mécanisme des brevets pharmaceutiques, il est possible de produire un médicament générique uniquement lorsque le brevet pharmaceutique qui protège le médicament de référence est expiré (2).

Historiquement le marché des médicaments génériques s'est peu développé en France en comparaison à certains de ses voisins Européen notamment, le Royaume-Uni et l'Allemagne, mais aussi outre atlantique si l'on compare aux États-Unis. La définition du médicament générique issue du code de la santé publique article L5121-1 cité ci-dessus est pourtant substantiellement la même que celle que donne l'autorité de santé des États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA). Cette définition étant : « Un médicament générique est un médicament crée pour être identique à un médicament de référence déjà commercialisé en ce qui concerne la posologie, la voie d'administration, la qualité. Ces caractéristiques communes permettent de démontrer la bioéquivalence, la bioéquivalence implique qu'un médicament générique agit de la même manière et procure le même avantage clinique que le médicament de référence » (3).

Le médicament générique présente plusieurs avantages, notamment économiques, pour l'industrie pharmaceutique et pour l'État. Par ailleurs la substance active du médicament générique, ses propriétés thérapeutiques et ses effets indésirables sont bien connus. Les médicaments génériques ne requièrent pas d'effectuer des essais cliniques pour les tester, ces essais étant remplacés par des études de bioéquivalence pour démontrer la comparabilité avec le médicament de référence (4). Garantir l'accès au marché des médicaments génériques apparait comme une manière de contrôler les dépenses de santé et de permettre aux patients d'avoir accès à des médicaments à moindre coût et à qualité similaire aux médicaments de références (5).

I. Accès au marché d'un médicament

L'accès au marché d'un médicament est un processus complexe, couteux et ayant une durée moyenne de dix années. Chaque étape composant l'accès au marché d'un médicament depuis sa découverte est cruciale. La Figure 1 représente le parcours d'un médicament en allant de la recherche exploratoire jusqu'à sa commercialisation.

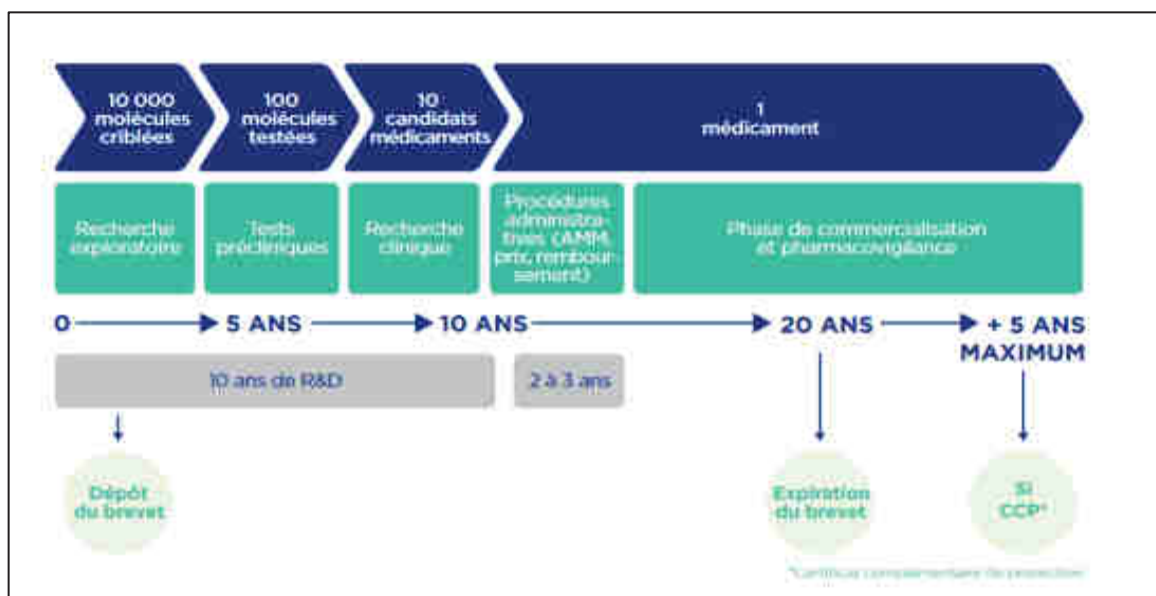


Figure 1. Parcours du médicament de la recherche à la mise sur le marché (6)

Dès la découverte d'une molécule pouvant présenter un intérêt thérapeutique un brevet pharmaceutique va être déposé pour la protéger, ce brevet a une période de validité de 20 ans et peut-être prolongé par un certificat complémentaire de protection pour une durée supplémentaire de 5 ans (figure 1).

Les études précliniques ont pour objectif d'évaluer sur l'être vivant non humain l'activité d'un candidat médicament, ces études font appel à l'expérimentation animale. Trois types d'études seront réalisées :

- Les études de pharmacologie ayant pour objectif de confirmer le mécanisme d'action et de quantifier l'activité du candidat médicament.
- Les études de pharmacocinétiques ayant pour objectif de comprendre le comportement et le devenir du candidat médicament dans l'organisme. On parle de l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (ADME).
- Les études de toxicologie ayant pour objectif d'établir quelles sont les doses toxiques et quels sont les organes cibles du candidat médicament. Ces études permettent aussi d'évaluer la génotoxicité et la reprotoxicité (7).

Il est important de noter que des méthodes alternatives sont étudiées pour éviter d'avoir recours à l'expérimentation animale, les tests sur des cultures cellulaires par exemple, cependant cette alternative ne peut pas encore remplacer totalement les tests réalisés sur le modèle animal. Il est nécessaire de rappeler que les études réalisées sur le modèle animal doivent obligatoirement suivre la règle des 3R :

- Remplacer : avoir recours à d'autres méthodes appropriées lorsqu'elles existent pour remplacer l'expérimentation sur l'animal.
- Réduire : la diminution du nombre de tests effectués et du nombre d'animaux utilisés.
- Raffiner : optimiser les méthodes et le traitement des animaux durant l'expérimentation, mais aussi au cours de leur élevage, de sorte à ce que les animaux vivent le moins de contraintes et se portent le mieux possible (8).

Une partie des études précliniques a pour objet l'évaluation de l'impact environnemental que la mise sur le marché du médicament pourrait avoir (7).

Les études de recherche clinique sont divisées en quatre phases ou cinq si l'on considère la phase 0 qui est la première administration du médicament chez l'homme. Les résultats des études de recherche clinique vont permettre de déterminer si la mise sur le marché du médicament est possible ou non (Tableau 1).

Tableau 1. Différentes phases des essais cliniques (9,10)

		Objectifs	Durée	Taille de la cohorte	Résultats
<i>Investigation clinique</i>	Phase I	Evaluation de la sécurité d'emploi du candidat médicament Déterminer le seuil de tolérance Définir la dose et la fréquence d'administration	Quelques jours à quelques mois	Petit groupe de volontaires sains	70% des candidat médicaments testés passent le cap des essais de phase I
	Phase II	Démontrer l'efficacité du traitement Définir la posologie optimale	Quelques mois à deux ans	Petit groupe de malades	1/3 des produits testés passent le cap des essais de phase I et II
	Phase III	Études bénéfiques/risques Placement dans l'arsenal thérapeutique (si des traitements existent déjà)	Un an ou plus	Plusieurs centaines de malades	70% à 90% des candidats médicaments qui rentre en phase III seront retenus pour une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)
Dépôt du dossier d'AMM					
<i>Commercial</i>	Phase IV	Pharmacovigilance	-	-	Surveillance des effets indésirables Surveillance de la tolérance à grande échelle

Pour passer de la phase III à la phase IV (phase commerciale) des essais cliniques, il y a plusieurs procédures administratives par lesquelles le candidat médicament va passer, à savoir, le dépôt d'un dossier d'AMM aux autorités de santé, la fixation du prix et le taux de remboursement. En France, c'est l'Agence Nationale de Sécurité du médicament (ANSM) qui étudie les demandes d'AMM, l'ANSM va évaluer le rapport bénéfices/risques. Une fois l'AMM, obtenue le médicament va être évalué par la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS). De cette évaluation scientifique et médicale du médicament va résulter deux indicateurs, le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) (11).

Le SMR tient compte de la gravité de la pathologie et des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée. Il définit l'accès au remboursement ou non du médicament :

- SMR majeur ou important.
- SMR modéré ou faible, mais justifiant un remboursement.
- SMR insuffisant pour justifier la prise en charge par la collectivité.

Le SMR peut varier dans le temps (ex : découverte d'alternatives thérapeutiques plus efficace (Figure 2)(12).

➤ Intérêt clinique – SMR	➤ Taux de remboursement
• Important	65 %
• Modéré	30 %
• Faible	15 %
• Insuffisant	Non remboursé
Avis favorable au remboursement	
Avis défavorable au remboursement	

Figure 2. Service médical rendu (13)

L'ASMR reflète le progrès thérapeutique qu'apporte un médicament dans un arsenal thérapeutique. Il intervient dans la fixation des prix d'un médicament remboursable (Figure 3) (12).

- ASMR I, majeure.
- ASMR II, importante.
- ASMR III, modérée.
- ASMR IV, mineure.
- ASMR V, inexistante.



Figure 3. Amélioration du service médicale rendu (13)

L'avis que la commission de transparence de la HAS a émis au sujet du SMR et d l'ASMR servira d'une part via l'ASMR à la négociation de fixation de prix du médicament entre les industries du médicament et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et d'une autre part le SMR servira à la fixation du taux de remboursement du médicament par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM). Finalement, le taux de remboursement et le prix du médicament seront publiés au Journal Officiel par décision du ministre de la Santé (Figure 4) (13).

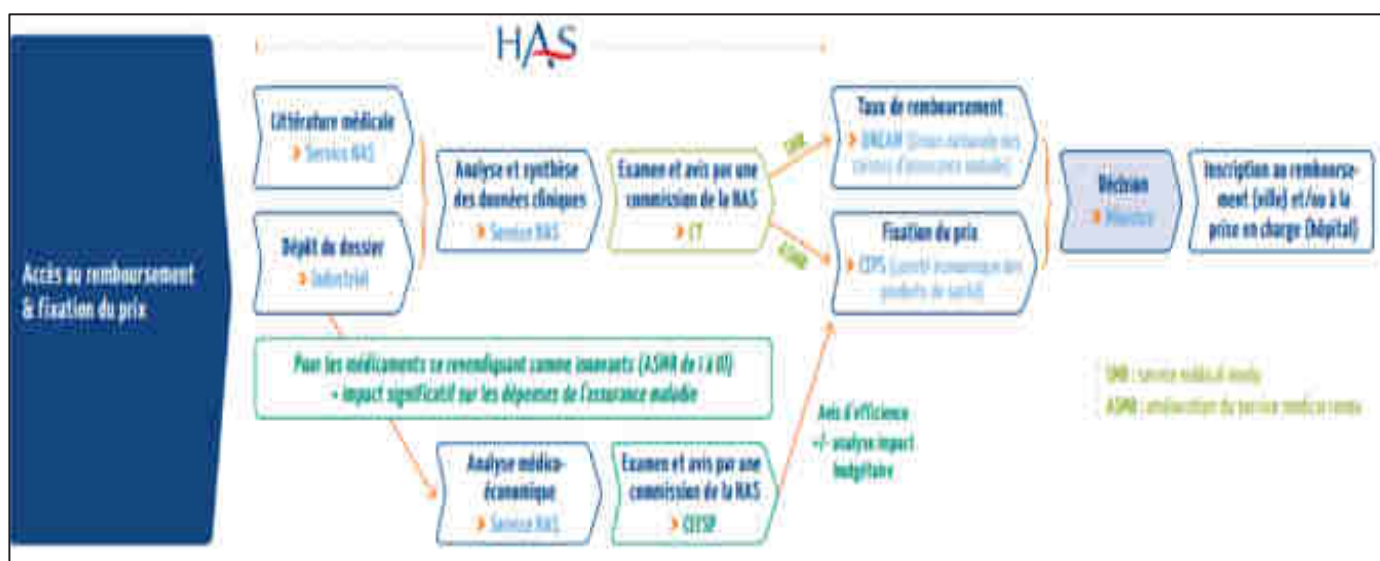


Figure 4. Accès au remboursement & fixation du prix (13)

La dernière étape du cycle de vie d'un médicament est donc la phase IV où celui-ci est commercialisé et est suivi par la pharmacovigilance.

À l'expiration du brevet pharmaceutique du médicament (20 ans après son dépôt) et du Certificat Complémentaire de Protection (CCP) qui permet de prolonger la protection du médicament pour 5 années, le médicament « tombe dans le domaine public ». Il est alors possible pour d'autres industries pharmaceutiques de faire un générique de ce médicament de référence (Figure 1).

A. Historique du Dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché et du format Common Technical Document ou Document Technique Commun (CTD)

Avant tout, il est capital de rappeler que l'AMM est la garantie que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité, et d'efficacité satisfaisant et qu'il peut être mis à disposition des patients dans des conditions d'utilisation précises (14).

L'AMM est la pièce centrale du contrôle des États sur le marché des médicaments et comme son nom l'indique, l'autorisation de mise sur le marché est une décision d'autorisation. Ceci implique qu'un médicament ne peut pas être mis, par son concepteur et producteur, librement sur le marché. Ainsi l'AMM regroupe à la fois la recherche scientifique, la production, les stratégies commerciales et industrielles des entreprises pharmaceutiques et finalement les enjeux sanitaires et/ou économiques de la puissance publique (15).

L'obtention de l'AMM exige la satisfaction de trois conditions. D'un point de vue historique, entre la France et les États-Unis, l'émergence de ces conditions se sont rassemblées et complétées dans des ordres chronologiques différents.

La première condition est d'ordre **juridique**, puisque l'AMM est une approbation préalable à l'entrée sur le marché d'un État. Du fait de ce pouvoir d'approbation, il doit apparaître dans le droit ou dans la réglementation du pays concerné. En France, ce droit apparaît en 1941 sous Vichy, et porte le nom de visa. Aux États-Unis, ce droit est plus tardif, puisqu'il apparaît après la catastrophe du Thalidomide ^a (catastrophe datant de 1961 (16)) (15).

^a Le Thalidomide a été mis sur le marché en 1957 et est à l'origine de nombreuses malformations chez des enfants nés notamment en Allemagne de l'Ouest, mais également en Angleterre ou au Canada (17).

La seconde condition est **scientifique**. Elle est relative à l'instrument de mesure qui permet l'évaluation. L'invention de l'essai clinique randomisé en double-aveugle permet de faciliter l'évaluation des médicaments. Inventé en Grande-Bretagne et aux États-Unis, les essais de ce type se développent aux États-Unis dans les années 1940-1950. Ils ne seront utilisés en Europe que dans les années 1970 (15).

La troisième et dernière condition est **organisationnelle**. L'évaluation de l'AMM suppose la mobilisation et l'organisation d'une compétence collective à évaluer. En France, cette troisième condition est la dernière à apparaître. En effet, cette approbation préalable datant de 1941 sous le nom de « visa » sera rebaptisée en 1967. Les essais contrôlés randomisés en double-aveugle, se développent qu'à partir des années 1970 et la commission d'autorisation de mise sur le marché ne sera créée qu'en 1978 avec pour but suprême de créer une compétence française en termes d'évaluation des nouveaux médicaments (15).

Comme vu ci-dessus, l'évaluation indépendante des médicaments avant leurs mises sur le marché fait suite, principalement, à une prise de conscience due à un certain nombre de tragédies comme celle du

Thalidomide en Europe dans les années 1960. Le 26 janvier 1965 paraît la première directive européenne en matière de réglementation pharmaceutique, la directive 65/65/CEE, relative aux spécialités pharmaceutiques. Cette directive met en place un système d'autorisation préalable à toute commercialisation d'un nouveau médicament en Europe, l'AMM (18).

Au cours des années 1960 et 1970, de nombreuses lois, règlements et directives pour l'évaluation des données de sécurité, de qualité et d'efficacité des nouveaux produits d'intérêt thérapeutique ont vu le jour. L'intérêt grandissant des industries pour les marchés internationaux s'est vu freiné par les divergences des requis techniques d'un pays à l'autre. Un besoin urgent de rationaliser et d'harmoniser les réglementations et les pratiques est né avec pour causes, l'augmentation des coûts des soins, des coûts de recherches et développements, et par le besoin des patients d'accéder rapidement à des nouveaux traitements efficaces et sûrs (19).

C'est en avril 1990 à Bruxelles lors d'une réunion organisée par « the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations » (EFPIA) que la création de « the international Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use » (ICH) a eu lieu. Les représentants des autorités de santé et des associations industrielles des 3 grandes régions, que sont l'Europe, le Japon et les États-Unis furent présents. Durant la première réunion du comité de direction de l'ICH, il a été décidé que les sujets à harmoniser seraient : la **sécurité**, la **qualité** et l'**efficacité**. Le 20 juillet 2000 le comité de direction de l'ICH approuve et rend publique la ligne directrice M4 « The Common Technical Document » le CTD. En juillet 2003, le CTD est devenu le format obligatoire pour les NDAs (New Drug Applications) en Europe et au Japon, ainsi fortement recommandé pour les NDAs soumises à la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis (19).

B. Le brevet pharmaceutique et certificat complémentaire de protection

La protection de la propriété intellectuelle dans le secteur pharmaceutique est un point extrêmement critique. En effet, l'investissement des entreprises dans le développement et la recherche scientifique est important, les coûts associés au développement d'un nouveau médicament peuvent dans certains cas avoisiner le milliard d'euros. Le titulaire d'un brevet se voit octroyer une période d'exclusivité commerciale temporaire en échange de la publication de l'innovation. Le brevet n'a pas pour vocation d'être la récompense d'une création intellectuelle, il a pour but de préserver des renseignements qui ont engendré des frais de recherche importants.

Le brevet pharmaceutique offre une période d'exclusivité de 20 ans à compter du jour de dépôt de la demande (figure 1). Les médicaments étant des produits particuliers, au moment du dépôt du brevet ils feront encore l'objet de recherches et d'essais cliniques pendant une période d'environ 10 ans. Les médicaments bénéficient alors réellement d'une durée de 10 ans d'exclusivité sur le marché. Aussi, les médicaments peuvent bénéficier d'un CCP qui prolonge la période d'exclusivité sur le marché de 5 ans (figure 1). Suite aux 25 années de protections (brevet + CCP) le médicament « tombe dans le domaine public », il est alors possible de copier le médicament original pour en faire un médicament générique (20).

Le traité de coopération en matière de brevets (PCT : Patent Cooperation Treaty) est un traité international administré par l'organisation mondiale de la propriété intellectuelle. Ce traité a été signé le 19 juin 1970 et il est entré en vigueur le 1er juin 1978. Le PCT offre la possibilité de demander la protection d'un brevet pour une invention, simultanément, dans plusieurs pays via le dépôt d'une demande internationale (21).

Il est important de distinguer le brevet d'un médicament et la marque du médicament. Le code de la propriété intellectuelle définit la marque comme étant « un signe susceptible de représentation graphique servant à distinguer les produits ou services d'une personne physique ou morale ». La marque d'un médicament est généralement considérée par les patients comme étant une garantie de la qualité du produit. La protection de la marque d'un médicament contrairement aux brevets d'invention peut être renouvelée, c'est donc un levier particulièrement intéressant pour l'entreprise pharmaceutique, puisque la renommée que la marque du médicament va acquérir, va refléter les efforts de recherche et de développement. Il convient de noter qu'un médicament possède systématiquement une dénomination commune internationale (DCI) qui permet de déterminer la substance active contenue dans celui-ci, la DCI, étant le nom scientifique de la molécule. La DCI permet d'identifier un médicament peu importe le pays considéré. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) établie d'ailleurs une liste des DCI qui permet à la communauté scientifique

d'utiliser le même langage (20). En effet, d'après l'article L5111-2 du code de la santé du publique « On entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale » (22).

II. Les médicaments génériques

A. Définition

Un médicament générique se définit par rapport à une spécialité de référence (ou princeps), comme étant un médicament ayant « la même composition qualitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la **bioéquivalence** avec la spécialité de référence est démontrée par des études de **biodisponibilité** appropriées » (23).

Une spécialité de référence est une spécialité ayant obtenu une AMM grâce à un dossier pharmaceutique, pharmacologique, toxicologique et clinique complet.

Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés de principes actifs sont considérés comme un même principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de l'efficacité et de la sécurité (24).

Le principe actif ou la substance active d'un médicament, est le composant responsable de l'effet thérapeutique (4). Un excipient est un composant du médicament qui ne lui confère pas ses propriétés thérapeutiques ou préventives, mais qui peut jouer un rôle notamment dans l'absorption et la stabilité du médicament et conditionnant son aspect, sa couleur et son goût (25). En ce sens, les médicaments génériques peuvent être différents de la spécialité de référence, en contenant des excipients différents. Ceci peut néanmoins être intéressant, car le générique peut ne pas contenir un excipient à effet notoire (réaction allergique par exemple) contenu dans la spécialité de référence. Ainsi le médicament générique, s'il contient des excipients différents de celui du princeps, peut présenter un aspect, une couleur et un goût différent (figure 5) (4).

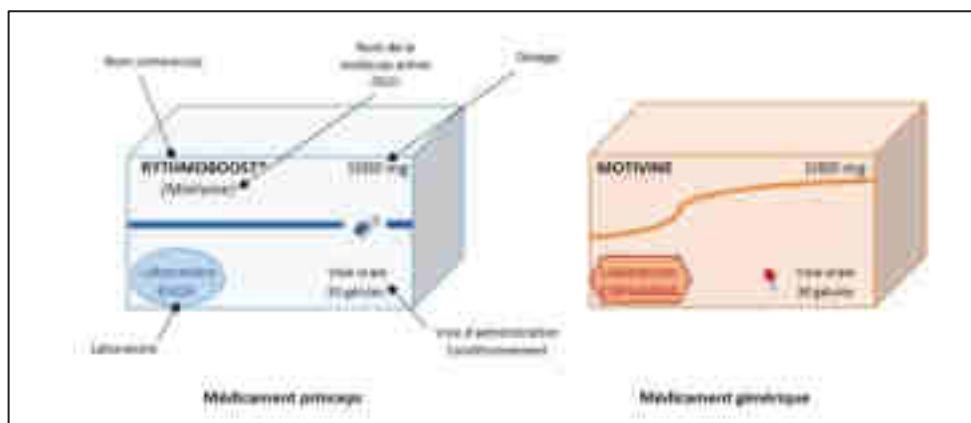


Figure 5. Reconnaître un médicament de référence d'un médicament générique (26)

Avant sa commercialisation, un médicament générique doit obtenir, tout comme le médicament de référence, une AMM. Pour ceci, le dossier d'AMM du générique se réfère aux études réalisées par le laboratoire du médicament de référence, ceci dans le but de démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi du générique (27).

Le médicament générique d'un médicament de référence, pour être considéré comme tel, doit prouver sa bioéquivalence par rapport au médicament de référence.

La **bioéquivalence** est évaluée à travers des études comparatives de concentration du principe actif du médicament dans le sang, après absorption du médicament générique et du princeps. La bioéquivalence entre le princeps et le médicament générique signifie donc que la quantité de principe actif disponible et la vitesse à laquelle celui-ci atteint la circulation générale sont identiques. Ils ont tous deux le même comportement dans l'organisme en matière d'absorption, distribution, métabolisme et élimination (28).

En d'autres termes cela signifie que le médicament générique possède une biodisponibilité équivalente à celle du médicament de référence (27).

La **biodisponibilité** correspond à la vitesse et l'importance avec laquelle le principe actif du médicament atteint la circulation générale de l'organisme. Autrement dit c'est la proportion de substance active inchangée qui arrive dans la circulation sanguine (29).

Par souci de clarté, il convient de différencier les médicaments génériques des médicaments biologiquement similaires ou « biosimilaires ». Un médicament générique contient la même substance active que le médicament de référence, ils sont composés de petites molécules synthétisées grâce à la chimie. Les biosimilaires sont très proches du médicament biologique de référence, sans pour autant être strictement identiques. Ceci est dû au fait que les médicaments biologiques sont, souvent de grandes tailles et complexes et leurs fabrications est issue de cellules vivantes, non pas de synthèse chimique Figure 6) (30).



Figure 6. Assurance de l'efficacité, sécurité et qualité des médicaments génériques (figure adaptée de la référence) (27)

B. Les études de bioéquivalence

La bioéquivalence est la garantie d'une **efficacité** et d'une **tolérance** identiques entre le médicament de référence et le princeps. Le dossier de bioéquivalence doit être fourni avec l'AMM et il doit décrire le protocole expérimental qui a été suivi pour l'essai de bioéquivalence. Il doit montrer la validation des procédures analytiques qui ont été réalisés et finalement, doivent figurer dans ce dossier, les résultats des paramètres pharmacocinétiques calculés et ceux de l'analyse statistique effectuée avant de conclure, ou non, à la démonstration de la bioéquivalence (27).

On peut noter cependant que dans certain cas, les études de biodisponibilité ne sont pas nécessaires. C'est par exemple le cas pour les médicaments administrés par voie intraveineuse. Lorsque le médicament est administré par voie intraveineuse la biodisponibilité est de 100%, la similarité de biodisponibilité n'est donc pas à prouver (27).

Les études de bioéquivalence sont, dans la majeure partie des cas, réalisées chez des sujets volontaires sains (de sorte à réduire la variabilité interindividuelle) et issus d'une population homogène (c'est-à-dire, d'âge, de sexe, corpulence, tabagisme, alcoolisme etc...)(27).

La bioéquivalence est démontrée grâce à des courbes de concentrations plasmatiques en fonction du temps. Comme vu précédemment, on compare le taux et la vitesse d'absorption de la substance active du princeps et du médicament générique chez un certain nombre de sujets sains. Ces études font appel aux paramètres de pharmacocinétiques suivants (Figure 7) :

- La surface sous la courbe de concentration plasmatique de la substance active en fonction du temps (AUC), ce paramètre mesure le **taux d'absorption**.
- La **concentration plasmatique maximale** de la substance active (C_{\max})
- Le moment où la concentration plasmatique maximale est observée (T_{\max}), ce paramètre mesure la **vitesse d'absorption** de la substance active (31).

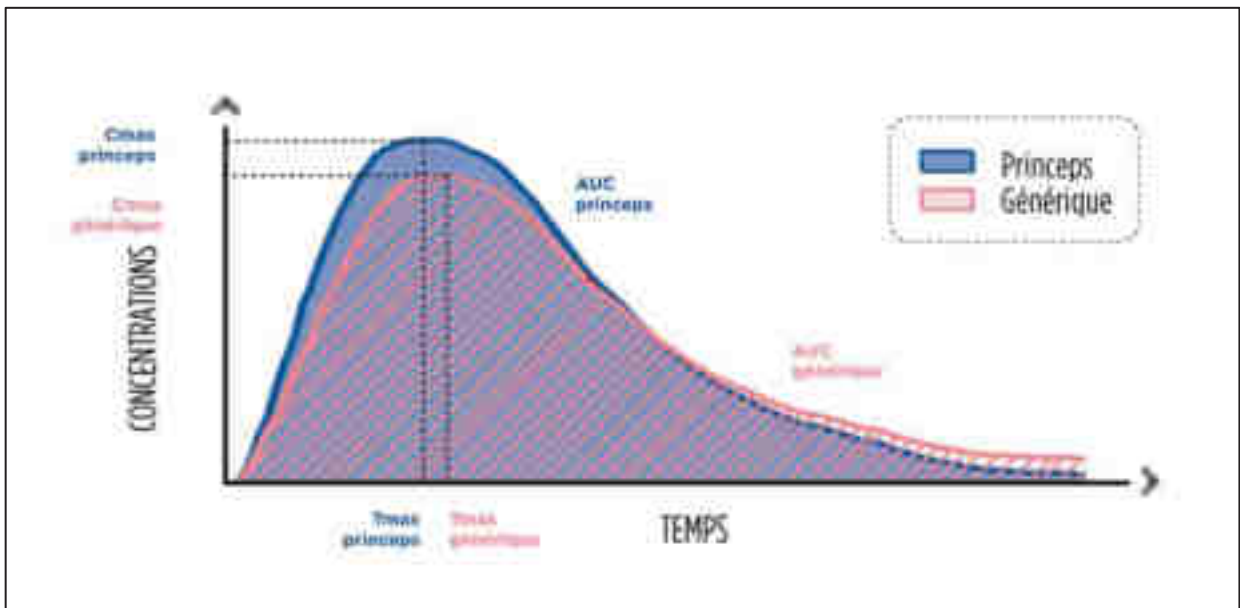


Figure 7. Paramètres pharmacocinétiques pour la détermination de la bioéquivalence (27)

Ces données sont évaluées à l'aide de méthodes statistiques, les moyennes des paramètres pharmaceutiques des deux médicaments sont comparées et les intervalles de confiance à 90% sont calculés. La bioéquivalence est acceptée si les intervalles de confiance de ces paramètres cinétiques se situent entre 80% à 125% (Figure 8) (31).

Il est reconnu que la bioéquivalence entre deux produits ne peut être établie seulement si la moyenne pour l'AUC et le C_{max} présentent un écart inférieur 5% entre le médicament générique et le princeps (31).

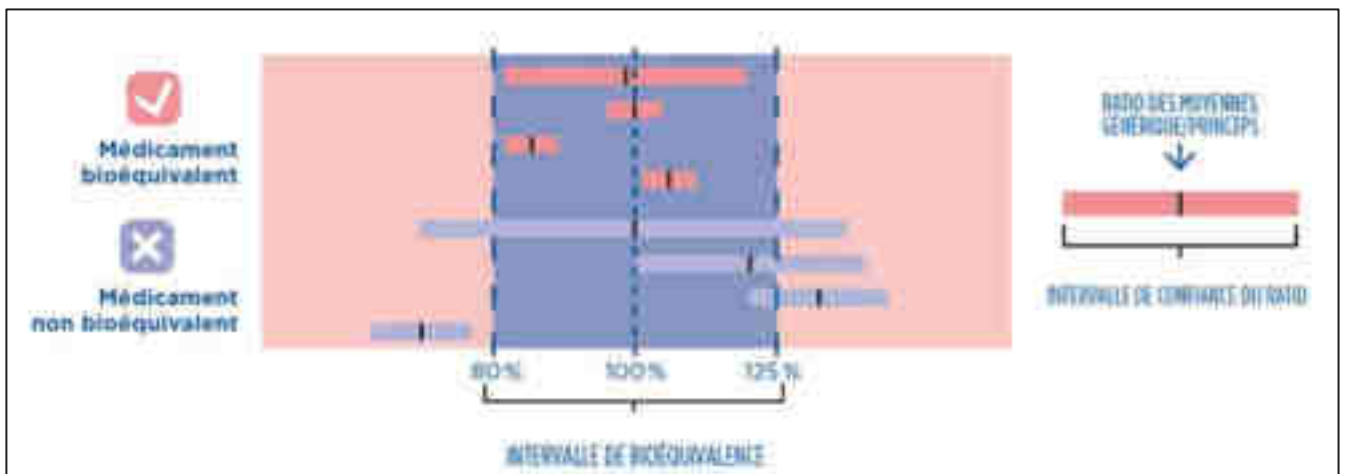


Figure 8. Intervalle de bioéquivalence (27)

Le sujet va recevoir une dose unique de médicament de générique et de médicament princeps dans des conditions standardisées. L'ordre dans lequel le sujet va recevoir la dose de générique ou de princeps est défini de manière aléatoire et va respecter un temps de latence entre les deux prises, de ce fait chaque patient sera son propre témoin. C'est ce qu'on appelle un essai croisé ou en « cross-over » (Figure 9) (27).

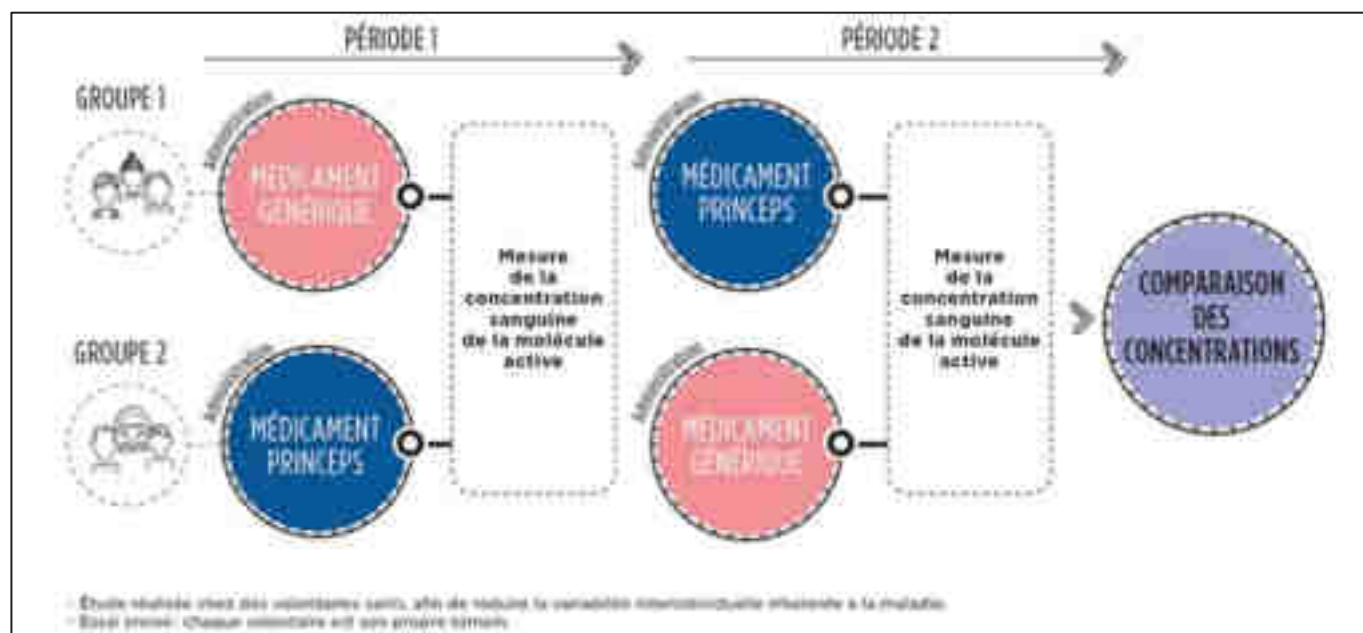


Figure 9. Méthodologie des études de bioéquivalence (27)

III. Description du Common Technical Document (CTD)

Le CTD est un format de document international harmonisé qui est commun notamment à l'Europe, au Japon et aux États-Unis pour les demandes d'AMM. Ce format est obligatoire dans les trois régions énoncées précédemment et a pour but de faciliter les échanges d'information entre les autorités et de faciliter l'évaluation des dossiers d'AMM des médicaments et des génériques pour les autorités de santé.

L'expertise des médicaments s'est structurée autour de trois critères primordiaux, la qualité, la sécurité et l'efficacité, ces trois critères permettant d'évaluer la balance bénéfique/risque des médicaments. Le CTD a donc été créé à partir d'un plan de travail visant à harmoniser ces trois critères, la qualité pharmaceutique (Q), la sécurité préclinique (S) et l'efficacité clinique (E). On retrouve donc ces trois critères dans la pyramide du CTD, le module 3 attrayant à la qualité, le module 4 attrayant à la sécurité et le module 5 attrayant à l'efficacité (figure 10) (32).

Le format CTD est obligatoire peu importe la procédure d'enregistrement considérée (les différentes procédures sont : reconnaissance mutuelle, la procédure centralisée, la procédure décentralisée ou la procédure nationale). Ce format est requis pour tout type de produits (peptides de synthèses, vaccins, médicaments à base de plantes etc.) et également pour tout type d'application (Nouvelle entité chimique, médicaments génériques etc.).

Le fonctionnement ainsi que l'organisation du format CTD sont décrits dans la ligne directrice M4 de l'ICH « Organisation du Document Technique Commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain ». Le CTD est constitué de 5 modules (figure 10) (33).

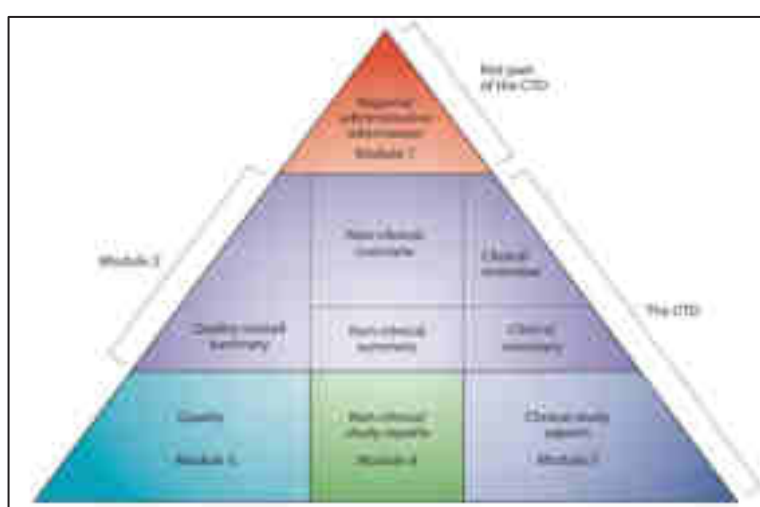


Figure 10. La pyramide du CTD (34)

Le module 1 est propre à chaque région, les modules 2, 3, 4 et 5 sont eux communs à tous les pays.

A. Module 1

Le module 1 contient des informations spécifiques à chaque région concernant la partie administrative et des informations sur le produit (annexe Tableau 7).

Ce module doit contenir (pour l'Europe) :

- Une lettre de couverture
- Une table des matières
- Un formulaire d'application
- Les informations produit
- Les informations sur les experts
- Les requis spécifiques liés aux types d'applications (si nécessaire)
- Une évaluation de risque sur l'environnement

- Les informations concernant l'exclusivité du marché des médicaments pour des maladies orphelines (si nécessaire)
- Les informations concernant la pharmacovigilance
- Les informations concernant les essais cliniques (si nécessaire)
- Les informations concernant l'usage pédiatrique

En complément, il est possible d'ajouter des réponses à des questions réglementaires, des justifications pour des variations, et des renouvellements pour des documents.

Il est important de noter qu'au cours de la gestion du cycle de vie d'un dossier (par exemple lors de la soumission d'une variation), il n'est pas nécessaire d'inclure toutes les pièces justificatives listées ci-dessus (35).

B. Module 2

Le module 2 a pour but de résumer l'ensemble des caractéristiques et les données du produit. Les informations concernant son contenu sont décrites dans la ligne directrice M4Q de l'ICH « Qualité » (annexe Tableau 8).

Le module 2 doit contenir sept sections dans l'ordre suivant :

- La table des matières du CTD
- L'introduction du CTD
- Le résumé global de la qualité (QOS)
- Résumé détaillé non clinique
- Résumé détaillé clinique
- Résumés écrits et tabulés non clinique
- Résumé clinique

Le QOS reprend le plan et les informations générales contenues dans les sections du module 3, il ne doit pas contenir d'informations n'ayant pas été présentées dans le module 3 ou n'importe quelles autres parties du CTD. Dans le QOS doit être mis en évidence les paramètres essentiels du produit, ainsi que des justifications dans le cas où des lignes directrices n'ont pas été respectées. Le QOS ne doit pas dépasser 40 pages, sans compter les tableaux et les figures. Une exception est faite à l'égard des produits issus de biotechnologies et où la fabrication du produit utilise des procédés complexes, dans ce cas le QOS peut être plus long mais ne doit pas dépasser 80 pages, sans compter les tableaux et les figures (36).

C. Module 3

Le module 3 ou module Qualité est séparé en deux parties qui sont organisées de manière très similaire. On retrouve la substance active numérotée 3.2.S et la partie produit fini numéroté 3.2.P. Le contenu de chaque section doit respecter les différentes lignes directrices édictées par l'ICH (annexe Tableau 9)(36).

D. Module 4

Le module 4 présente les résultats obtenus lors des études sur le modèle animal. Ces données non cliniques comprennent les études relatives à la pharmacologie, la pharmacocinétique, la toxicologie (la reprotoxique et les études pour des toxicités spécifiques, immunogénicité, cancérogénicité etc.)(annexe tTableau 10) (37).

E. Module 5

Le module 5 présente les résultats des études menées chez l'Homme, ce module est principalement constitué des données des études cliniques, les données post commercialisation et les données de pharmacovigilance (annexe Tableau 11) (37).

F. Médicament générique : dossier allégé

Pour les médicaments génériques, le format CTD est légèrement différent. Conformément à l'article 10(1) de la directive 2001/83/EC le dépositaire du dossier n'a pas pour obligation de fournir les résultats des essais pré-cliniques et des essais cliniques s'il est dans la capacité de démontrer que le médicament générique est bioéquivalent au médicament de référence qui a été mis sur le marché conformément à l'article 6 de la directive 201/83/EC (38).

Pour le module 1, le dépositaire du dossier d'AMM doit mettre en évidence que le médicament est bel est bien le générique du princeps considéré. Dans ce module, doit être inclus un résumé de la composition qualitative et quantitative de la substance active, un résumé sur la forme pharmaceutique et le profil de sécurité/efficacité de la substance active en comparaison avec la molécule de référence. Finalement, le cas échéant, il peut être nécessaire de détailler la biodisponibilité et la bioéquivalence.

Le module 2 doit contenir le QOS, une attestation remplaçant la section **2.4 Résumé détaillé non-clinique** et la section **2.7 Résumé clinique**. La section **2.6 Résumé non clinique** est supprimée.

L'attestation remplaçant la section 2.4 et la section 2.7 devront se concentrer sur :

- Un résumé des impuretés présentes dans les lots de la substance active (ainsi que les produits de dégradations liées au stockage).
- Les études de bioéquivalence ou une justification de pourquoi celles-ci n'ont pas été réalisées.

Le module 3 doit être déposé dans son intégralité.

Finalement, pour les médicaments génériques il n'est pas nécessaire de fournir les résultats d'études de toxicologie et les résultats des essais cliniques, le module 4 est donc supprimé et le module 5 est remplacé par les résultats de l'étude de bioéquivalence (Figure 11) (39).



Figure 11. Pyramide du CTD : médicament générique (figure adaptée de la référence) (34)

IV. Cadre réglementaire des médicaments génériques

A. En Europe

Le cadre réglementaire de produits pharmaceutiques en Europe est plus complexe qu'aux États-Unis et ceci est dû au fait que chaque pays de l'Union Européenne (UE) possède ses autorités de santé compétente. De part cette particularité, il est possible de procéder à l'enregistrement en vue de l'obtention d'une AMM, pour les médicaments comme pour les génériques, dans l'UE grâce à trois types procédures (40).

La **procédure centralisée** est destinée à tous les États membres de l'UE et la décision d'octroyer ou non l'AMM revient à la Commission européenne. (41) À noter que cette procédure est obligatoire pour certains types de produits comme par exemple : les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments désignés comme médicament orphelin ou les médicaments innovants à usage humain permettant de traiter certaines affections (VIH, cancer, maladies neurodégénératives, diabète, maladies auto-immunes et les maladies virales) (42).

La **procédure décentralisée** doit s'appliquer aux médicaments qui ne sont pas encore autorisés dans l'UE et qui ont pour vocation à mis sur le marché d'au moins deux États membres. Le demandeur s'adresse alors à un État membre pour qu'il agisse en tant que référent auprès des autres États concernés par la procédure. Ainsi, les autorités de santé de l'État désigné comme étant référent, délivreront l'AMM et cette AMM sera alors valable dans tous les États concerné par cette procédure (42).

La **procédure de reconnaissance mutuelle** concerne les médicaments ayant déjà obtenu une AMM dans un État membre de l'UE grâce à une procédure nationale. Le demandeur de cette procédure, va alors désigner les différents États de l'UE dans lesquels il souhaite commercialiser son médicament. L'État, qui a initialement délivré l'AMM, via la procédure nationale, devient l'État référent et il va piloter la procédure (42).

La **procédure nationale** est utilisée pour les médicaments pour lesquels la commercialisation n'est voulu que dans un État membre de l'UE. Par exemple en France, c'est l'ANSM qui délivre les AMM (42).

Les génériques bénéficient d'un statut particulier, et représentent un enjeu stratégique majeur pour les systèmes européens de santé. L'avantage économique que représente le marché du générique a amené un projet de loi portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament, la loi n°2007-248 du 26 février 2007 (43).

En 2004 la directive 2004/27 du Parlement Européen et du Conseil de l'UE vient proposer une définition importante pour le statut du médicament générique, cette définition étant jusqu'alors inexistante. Cette directive précise le fait qu'un médicament générique peut ne pas être strictement identique sur le plan moléculaire au princeps. Du fait de l'expérience acquise pour un médicament générique via l'utilisation et les études réalisées sur le médicament de référence, il convient de faciliter leur accès sur le marché grâce à une procédure dite allégée. La procédure exempte le demandeur d'autorisation de mise sur le marché de fournir certaines données, si la bioéquivalence du générique vis-à-vis du princeps est démontrée (44).

La directive 2004/27 prend en compte les spécificités d'un médicament générique et précise les règles de protection des droits de propriété intellectuelle dont bénéficie le médicament de référence. Dans l'objectif de protéger les médicaments de références, la procédure allégée n'est pas autorisée durant les 8 premières années de la commercialisation du princeps. Le génériqueur ne pourra pas se servir des résultats des essais précliniques et cliniques du médicament de référence pour démontrer la bioéquivalence du générique. Au bout des huit années, le médicament générique ne pourra pas immédiatement être mis sur le marché et devra attendre un délai de dix ans courant à compter de l'autorisation initiale du médicament de référence (44).

Les autorités européennes se sont dotées d'une disposition dite « Bolar » dans le but de sécuriser la commercialisation des médicaments génériques. Cette disposition permet de protéger les fabricants de génériques de toute poursuite pour une violation du droit de la propriété intellectuelle lorsqu'ils effectuent des essais de biodisponibilités préalablement au dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (44).

B. En France

Le marché des médicaments génériques en France s'est développé lentement jusqu'à la fin des années 90. Le développement de ce marché a été accéléré par : l'octroi du droit de substitution aux pharmaciens, la levée des obstacles juridiques puis économiques et par la publication d'un répertoire des groupes génériques par l'ANSM (liste trouvable sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/repertoire-des-medicaments-generiques> (45)). Suite à cela, la part du marché entre 1998 et 2011 des médicaments génériques a augmenté pour atteindre 24% du marché en quantité et environ 10% en valeur (46).

Le répertoire des médicaments génériques permet de connaître pour chaque médicament de référence les génériques associés. À la fin de l'année 2012 le répertoire regroupait près de 7800 spécialités génériques pour 1100 spécialités de référence et de 2019, le répertoire regroupait près de 8000 spécialités génériques pour 1400 spécialités de référence (46), (47).

En matière de réglementations, le médicament générique obéit aux mêmes règles que le médicament de référence. La même procédure d'obtention de l'AMM s'applique (tant au niveau national qu'au niveau européen), la preuve de la qualité du médicament, sa reproductibilité inter lot et sa stabilité, finalement les mêmes règles de prescription et de délivrance s'appliquent. Souvent l'ANSM ne distingue pas les médicaments génériques des médicaments de références, les inspections effectuées chez le fabricant, le contrôle des produits finis attraient à tous les médicaments (46).

Les contrôles et les inspections de l'ANSM, ainsi que le suivi des effets indésirables ne montrent aucun écart notable entre les médicaments génériques et les médicaments de référence (46).

Le droit à la substitution a pour but de favoriser le développement des médicaments génériques, il est apparu en 1999 et permet à chaque pharmacien de délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expressément portée sur la prescription (48). Dans le cas d'une substitution le pharmacien doit indiquer sur l'ordonnance le médicament substitué pour minimiser le risque de confusion chez le patient. Malgré une forte incitation à la délivrance de médicaments génériques, le pharmacien peut choisir de ne pas exercer ce droit s'il juge que cela peut avoir un impact sur la qualité des soins délivrés au patient. Le patient est également incité à accepter la substitution par un médicament générique selon le dispositif « tier payant contre génériques », il peut tout de même refuser la substitution mais dans ce cas il doit faire l'avance des frais des médicaments (46).

En 2019, une nouvelle mesure a été introduite par l'article 66 de la loi de financement de la sécurité sociale, cette mesure modifie l'article L. 5125-23 du code de la santé publique et rend obligatoire la justification de la mention non substituable que peuvent inscrire les médecins sur une ordonnance. Dans le cas où cette justification de figure pas sur l'ordonnance, l'Assurance Maladie effectuera un remboursement sur la base de prix du générique le plus cher. L'objectif ici est d'augmenter l'utilisation des génériques pour atteindre un taux d'utilisation équivalent à ceux observés dans certains autres pays européens (49).

L'État français met donc en place des mesures incitatives à l'utilisation de génériques, en incitant les médecins à prescrire en DCI d'une part et d'une autre part en incitant les pharmaciens à substituer par un médicament générique (sauf indication contraire avec la mention « non substituable » apposée par le médecin sur l'ordonnance). Lorsqu'un patient achète des médicaments remboursables prescrits par son médecin, l'assurance maladie prend en charge une partie ou la totalité des frais engendrés, la carte vitale permet de ne pas avancer ces frais, c'est ce qu'on appelle « tiers payant ». Ce dispositif est applicable si le patient accepte les médicaments génériques lorsqu'ils existent pour le médicament prescrit initialement, c'est le « tiers payant contre génériques » (50).

C. Aux États-Unis

Jusque dans les années 1980 aux États-Unis, les industries pharmaceutiques qui souhaitaient mettre un médicament générique sur le marché étaient tenues d'effectuer les mêmes tests onéreux que le fabricant du médicament de référence. Cet obstacle a sûrement contribué aux scandales dans les années 1970 et 1980 où des génériqueurs ont tenté de corrompre des fonctionnaires de la FDA pour obtenir une autorisation de mise sur le marché. En réponse à ça, le Congrès des États-Unis a tenté d'uniformiser les règles pour les médicaments génériques par le biais de la loi Hatch-Waxman (51) de 1984 sur la concurrence des prix des médicaments et la restauration de la durée des brevets. Cette loi définit une nouvelle procédure d'accès sur le marché : la demande abrégée de nouveau médicament, the Abbreviated New Drug Application (ANDA).

Cette nouvelle procédure permet au génériqueur de n'avoir à prouver que l'équivalence du générique avec le médicament de référence pour pouvoir le mettre sur le marché (52).

Tableau 2. Requis pour le processus de revue : médicament de référence VS médicament générique (40)

New Drug Application - NDA (Médicament de référence)	Abbreviated New Drug Application – ANDA (Médicament générique)
Étiquetage	Étiquetage
Pharmacologie / Toxicologie	Pharmacologie / Toxicologie
Chimie	Chimie
Contrôles	Contrôles
Fabrication	Fabrication
Microbiologie	Microbiologie
Inspection	Inspection
Essais	Essais
Études pré-cliniques	Bioéquivalence
Études cliniques	
Biodisponibilité	

La loi Hatch-Waxman autorise les fabricants de génériques à utiliser le médicament de référence encore sous brevet de protection. Pour réaliser des tests, qui, en temps normal seraient considérés comme une violation du brevet dans l'objectif de développer un médicament générique (52).

Dans une volonté d'inciter l'augmentation de la R&D, la loi Hatch-Waxman prévoit certaines restrictions. Les propriétaires du médicament de référence se voient octroyer une période d'exclusivité de 5 ans au moment de la mise sur le marché, période pendant laquelle aucun ANDA ne peut être soumis. De plus, lorsqu'un génériqueur souhaite mettre sur le marché un nouveau générique, celui-ci doit le notifier au propriétaire du brevet du médicament de référence. Lorsqu'un génériqueur dépose un ANDA, la loi Hatch-Waxman prévoit une durée de 180 jours d'exclusivité du marché pour le médicament générique en question (52).

D. Point commun

Aux États-Unis ou en Europe, la législation permet une démarche allégée pour les soumissions de dossiers des médicaments génériques. Dans les deux cas cette démarche implique qu'il n'est pas nécessaire de réaliser d'essais pré-cliniques et cliniques. Les études pré-cliniques et cliniques doivent dans ce cas être remplacées par des études de bioéquivalence par rapport au médicament de référence. Il est commun de penser que c'est grâce à cette procédure abrégée que les médicaments génériques sont moins onéreux que les médicaments de références, néanmoins ce n'est pas le seul facteur qui influe sur le prix des médicaments génériques (40).

V. Le marché des médicaments génériques

Les marchés des médicaments génériques selon les pays s'organisent tous de manière différente et difficilement comparable. Ceci est lié de à des différences en termes de politique de santé, des différences culturelles, des différences dans la gestion du remboursement et l'organisation du parcours de soin, et des différences de gestion de la concurrence au sein du marché des médicaments génériques. On peut néanmoins s'intéresser aux caractéristiques qui composent le marché des médicaments génériques pour comprendre comment il s'articule et quels sont ses enjeux.

A. Le marché des génériques en Europe

Le prix et les parts de marché des médicaments varient énormément à travers les différents pays d'Europe, par exemple les prix pratiqués par les fabricants en Suisse sont en moyenne 2,5 fois supérieur à ceux pratiqués en Allemagne et plus de 6 fois supérieur à ceux pratiqués au Royaume-Uni, d'après un indice des prix couramment utilisé (5).

Tableau 3. Description statistique du marché des médicaments génériques en 2013 (5)

	Population (Millions)	Dépense en médicament générique (Par habitant)	Part du marché des génériques (Volume)	Part du marché des génériques (valeur)
France	66.0	62.8€	30%	16%
Allemagne	82.1	63.4€	80%	37%
Espagne	46.6	45.6€	47%	21%
Belgique	11.2	40.6€	32%	14%
Suède	9.6	33.8€	44%	15%
Suisse	8.1	63.4€	17%	16%
Royaume-Uni	64.1	44.8€	83%	33%

D'après le Tableau 3, on peut voir que le taux de pénétration (c'est-à-dire d'ordonnances remplies avec des médicaments génériques) des médicaments génériques au Royaume-Unis et en Allemagne, respectivement 83% et 80%, sont plutôt élevé. Pour la France et la Belgique le taux de pénétration des génériques est plus faible, respectivement 30% et 32%.

Tableau 4. Prix d'usine de trois substances actives les plus vendues en 2013 (5)

	Simvastatine ^a	Oméprazole ^a	Metformine ^a
France	0.19€	0.20€	0.06€
Allemagne	0.08€	0.12€	0.02€
Espagne	0.04€	0.06€	0.02€
Belgique	0.12€	0.24€	0.03€
Suède	0.05€	0.11€	0.03€

Suisse	0.48€	0.81€	0.05€
Royaume-Uni	0.02€	0.03€	0.02€

^a(en € par dose en 2013)

Si on compare le prix par dose entre la Suisse et le Royaume-Uni pour l'Oméprazole, le prix par dose en Suisse est presque 30 fois supérieur à celui au Royaume-Uni. Malgré le faible prix et une différence de quelques centimes, l'impact sur le budget est notable si l'on considère les volumes vendus de ces substances actives. En prenant l'exemple de la Simvastatine, si la France payait le prix par dose du Royaume-Uni, la France aurait pu théoriquement faire 50 millions d'euros d'économie. Cette estimation est théorique puisque les volumes peuvent varier si le prix change, également les coûts d'approvisionnement et de production varient d'un pays à l'autre ce qui empêche l'alignement des prix entre les pays (Tableau 4) (5).

Un rapport de la Commission européenne de 2009 a démontré un faible taux de pénétration des médicaments génériques sur le marché. En effet, après 2 années de commercialisation, les génériques représentent moins de la moitié des ventes dans les États membres. Si l'on prend l'exemple de l'Espagne, la première entreprise pharmaceutique à vouloir commercialiser un générique après que le médicament de référence soit tombé dans le domaine public, cette entreprise doit obligatoirement fixer le prix du générique à un niveau de 40% inférieur au prix du médicament de référence au moment où il est tombé dans le domaine public. Les fabricants de génériques suivants devront pratiquer des prix inférieurs ou égaux (53).

L'important taux de pénétration des génériques en Allemagne (5) (80%, Tableau 3) peut être en partie expliqué par le fait qu'en 2007 une réforme a permis de renforcer les moyens de négociations des contrats de rabais par les caisses envers les laboratoires. Cette réforme permet aux caisses de passer des accords avec les médecins et les pharmaciens afin que ceux-ci privilégient respectivement, la prescription et la délivrance des produits qui font l'objet d'un contrat de rabais. De plus, depuis avril 2007, les caisses ont passé des contrats avec les génériqueurs. À partir de juillet 2017, 239 caisses avaient un contrat avec 55 entrepreneurs, ce qui représente environ 18 000 présentations. Cette réforme a eu un impact important sur les génériques sous contrat et a donc permis une hausse significative de leurs ventes (54).

La Figure 12 représente l'évolution de prix du Ramipril de 1998 à 2010 dans quatre pays. On retrouve l'évolution du prix du Ramipril de référence, du Ramipril générique et des profits générés par le générique. La molécule de référence est tombée dans le domaine public en novembre 2002 en France, en Suède et au Royaume-Uni, et en mars 2003 en Espagne (5).

(À noter que les données de 1998 à 2000 les données manquent pour la France)

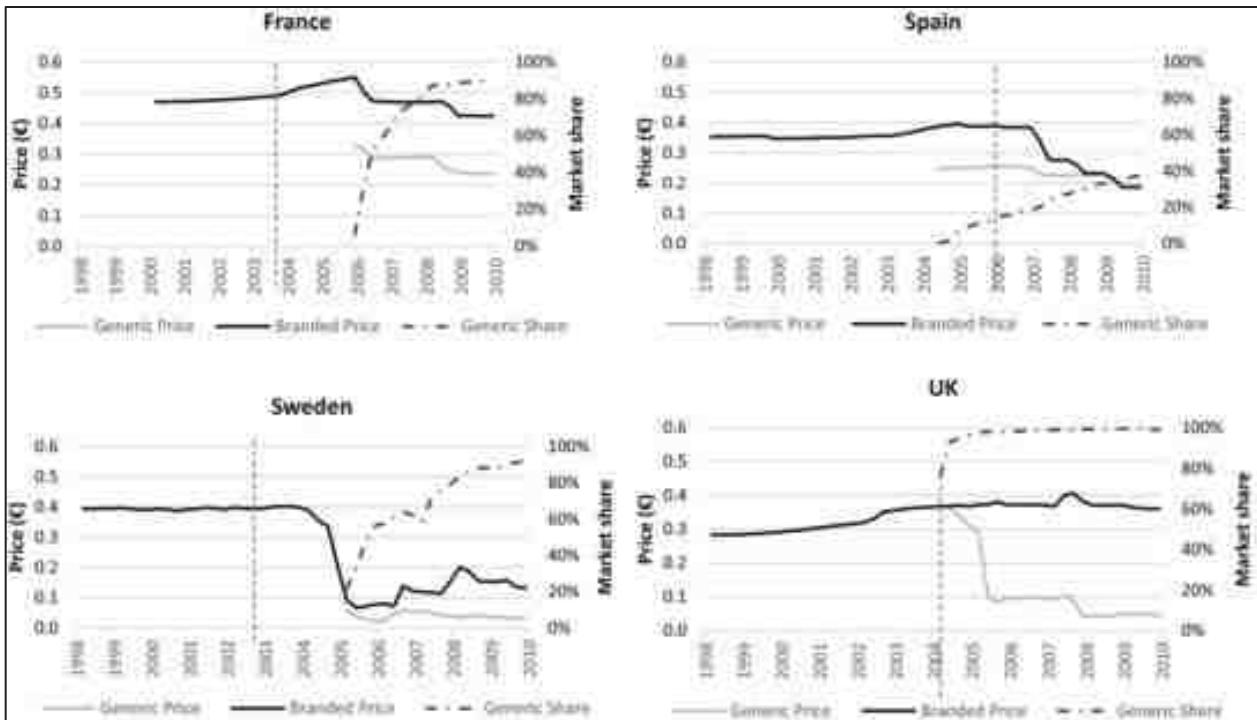


Figure 12. Prix d'usine (en € par dose) et parts de marché en (%) du Ramipril de référence et générique (5)

Premièrement, on remarque que le prix de départ (en € par dose) du Ramipril varie entre les quatre pays : France, Espagne, Suisse, Royaume-Uni. Il est légèrement inférieur à 0.5€ en France, 0.35€ en Espagne, 0.4€ en Suède et 0.3€ au Royaume-Uni dans les années 2000. On peut noter que la mise sur le marché du générique à partir du moment où la molécule de référence est tombée dans le domaine public a pris trois ans en France contre deux ans en Suède et seulement un an au Royaume-Uni et en Espagne (Figure 12).

Pour la France le prix du Ramipril de référence augmente jusqu'en 2005 (moment de mise sur le marché du générique) puis diminue progressivement jusqu'en 2010, le prix du générique au moment de sa mise sur le marché est légèrement supérieur à 0.3€ et va légèrement diminuer jusqu'à atteindre environ 0.25€ en 2010. Les parts du marché du générique vont croître jusqu'à atteindre environ 80% en 2010 (Figure 12).

Pour la Suède le prix du Ramipril de référence reste stable jusqu'en 2003, il va diminuer fortement à partir de 2004 (année de mise sur le marché du générique) jusqu'à atteindre un prix par dose inférieur à 0.1€. Par la suite le prix par dose va fluctuer entre 0.1€ et 0.2€ entre 2005 et 2010. Le prix par dose du générique va rester stable de sa mise sur le marché jusqu'à 2010, les parts du marché du Ramipril générique vont croître jusqu'à atteindre 80% en 2010 (Figure 12).

Pour le Royaume-Uni le prix par dose du Ramipril augmente légèrement de 1998 à 2010, pour passer de 0.3€ à environ 0.4€, la mise sur le marché en 2003 du générique ne semblant pas avoir d'impact sur le prix du Ramipril de référence. Le prix par dose du générique au moment de sa mise sur le marché diminue rapidement de 0.4€ jusqu'à atteindre 0.1€ de 2005 à 2007 puis il va diminuer jusqu'à environ 0.05€ à partir de 2008 jusqu'en 2010. Il est intéressant de noter que les parts de marché du générique vont quasiment atteindre 100% la première année de mise sur le marché (Figure 12).

On peut définir au sein de l'Europe quatre systèmes de régulation des prix des médicaments. Les prix sont fixés/négociés en fonction du bénéfice thérapeutique (ex : France, Suède, Belgique) qu'apporte le médicament. La fixation du prix est déterminée en prenant le prix de référence des autres pays, dans le cas des médicaments innovants (ex : France, Suisse). La fixation des prix est libre mais le remboursement se fait sur une base forfaitaire (ex : Allemagne). Pour le Royaume-Uni, le prix des nouveaux médicaments est libre mais des baisses globales des prix sont négociés dans le cadre du *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS) (55).

Pour détailler l'exemple du Royaume-Uni, le PPRS est l'outil de gestion en matière de dépense pharmaceutique, qui permet deux choses, garder un marché attrayant pour les laboratoires pharmaceutiques et minimiser au mieux les dépenses du système de santé au Royaume-Uni (le National Health Service ou NHS). Les prix des nouveaux médicaments sont fixés librement par les industries pharmaceutiques comme vus précédemment, mais ils ne seront pris en charge par le NHS que si l'évaluation du coût-efficacité est jugé favorable. Les baisses de prix sont encadrées par le PPRS, ainsi tous les cinq ans à lieu une négociation entre les représentants des laboratoires pharmaceutiques et l'État. L'objectif de cette négociation est d'arriver à une baisse globale des prix de l'ensemble des produits du laboratoire, tout en laissant la possibilité au laboratoire pharmaceutique de fixer les prix de chacun de ses produits comme il l'entend. (55)

Les médecins généralistes, principaux prescripteurs, sont liées par des contrats aux groupements de soins primaires locaux (Primary Care Trusts ou PCT). Ces contrats poussent les médecins à réaliser des prescriptions économes et à une amélioration de la qualité de soin. La motivation à se conformer à des exigences économiques est fournie par une incitation financière. Grâce à ces contrats, la prescription en DCI s'est développée, et cela a abouti à une meilleure pénétration des médicaments génériques sur le territoire du Royaume-Uni. Il est important de noter qu'au Royaume-Uni en 2005, 70% des prescriptions provenant des médecins généralistes sont en DCI contre seulement 10% en France la même année. (55)

B. Le marché des génériques aux États-Unis

Le système de santé américain s'articule autour d'assurances privées (dans la majeure partie du temps en lien avec l'emploi) et d'une assurance maladie qui est obligatoire, ce système de santé faisant intervenir des acteurs du secteur privé et public. Au contraire de la France, il n'existe pas de couverture universelle aux États-Unis, c'est d'ailleurs la seule nation industrialisée à ne pas en posséder (56). Les assurances publiques couvrent uniquement certaines catégories de personnes (personnes âgées et/ou défavorisées), de ce fait le financement du système s'appuie principalement sur les assurances privés (57).

Le système de santé américain est basé sur le concept de « service », c'est-à-dire que des entités du secteur public ou privé « achètent » des services de santé à des « fournisseurs », ces fournisseurs étant soumis aux régulations imposées par le gouvernement fédéral mais aussi aux réglementations spécifiques de chaque État (57).

Aux États-Unis, le taux de pénétration des médicaments génériques était de 84% en 2013 et de 90% en 2019 (58), la prescription des médicaments se faisant sur la base du volontariat dans 50 états. Le gouvernement ne contrôle pas le prix des génériques et les politiques de substitution sont différentes selon les états (figure 13) (55).

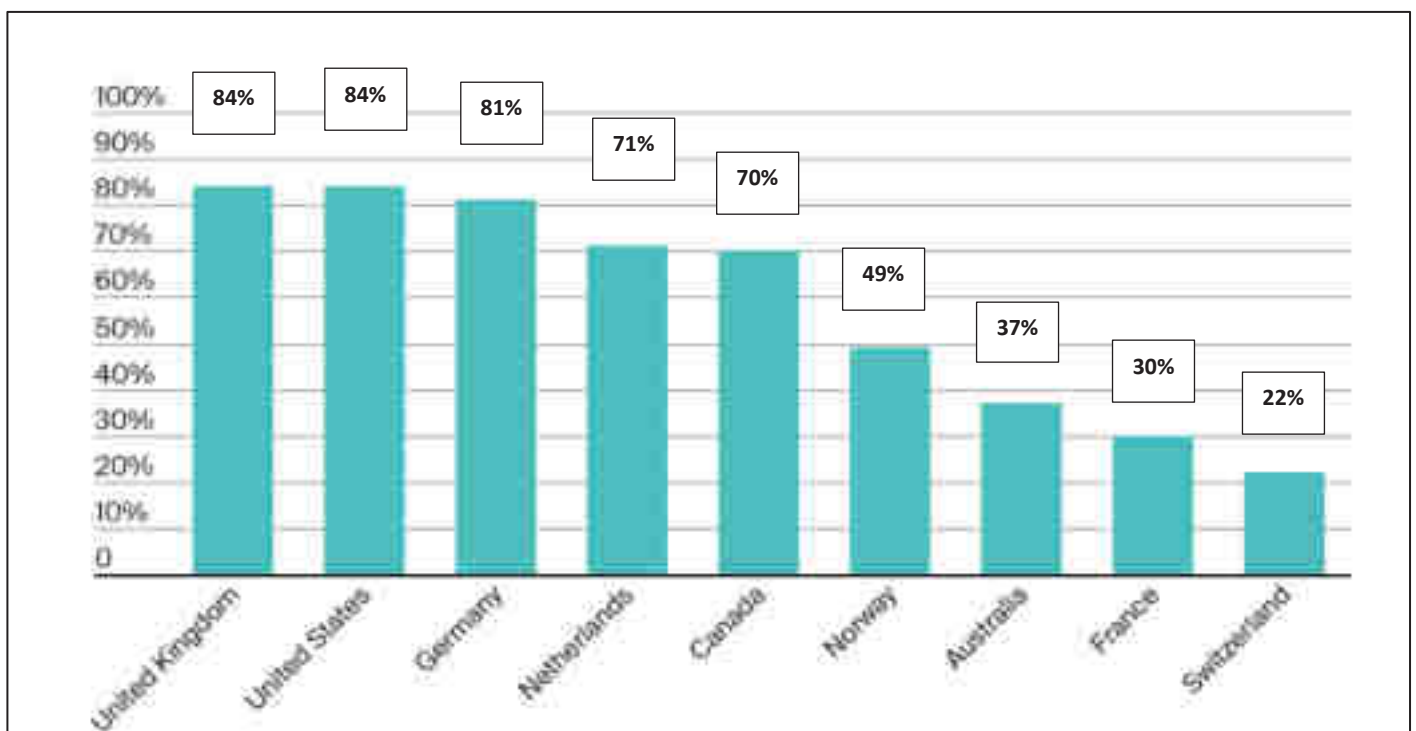


Figure 13. Taux de pénétration des médicaments générique en 2016 (59)

Aux États-Unis les prix des médicaments sont fixés par les entreprises pharmaceutiques et celles-ci les augmentent au fil du temps. Or le marché américain présente comme avantages des médicaments génériques moins chers et un accès rapide aux nouveaux traitements, en comparaison à d'autres pays (60). En comparaison à d'autres pays, les États-Unis arrivent difficilement à limiter l'exposition des patients à des coûts élevés. Les patients assurés ne paient souvent rien ou très peu pour les médicaments génériques, alors qu'ils peuvent être facturés plusieurs dizaines de milliers de dollars pour certaines thérapies médicamenteuses coûteuses (59).

Medicare est un programme américain qui a été adopté en 1965 en parallèle au programme Medicaid, il est destiné aux citoyens américains en situation financière précaire (61).

C'est un programme composé de quatre parties :

- **La partie A** pour la prise en charge qui concerne la prise en charge des soins hospitaliers.
- **La partie B** pour la prise en charge des frais médicaux
- **La partie C** pour « Medicare Advantage Plan », c'est-à-dire une couverture de la partie A et de la partie B. Certains plans permettent aussi une couverture de la partie D (62).
- **La partie D** pour couvrir les dépenses des médicaments sur ordonnances (61).

Après la mise sur le marché du générique, il arrive que le prix du médicament de référence ne baisse pas, à cause d'une substitution par le générique insuffisante. On peut citer l'exemple du Lipitor® (Atorvastatine), malgré la mise sur le marché de son générique, les prescriptions du Lipitor® ont continué et ont engendré des dépenses supplémentaires de 2.1 milliards de dollars. Des études ont montré que la partie D de Medicare aurait pu permettre de réaliser des économies importantes si la promotion de la substitution par des médicaments génériques était meilleure (63).

D'un autre côté, la FDA développe des programmes pour accélérer l'accès au marché de nouveaux génériques, notamment à travers le programme GDUFA II (Generic Drug User Fee Amendments) qui a été relancé en 2017. Le GDUFA II introduit un système à plusieurs niveaux qui permet de payer des frais au prorata du nombre de médicaments dans le portefeuille du payeur, ceci ayant pour but de faciliter l'accès au marché aux petites entreprises. Ce programme permet aussi d'accélérer les cycles de revues des dossiers (63).

Le marché des génériques aux États-Unis a été marqué par plusieurs scandales, une enquête datant de 2015 menée par la « Kaiser Family Foundation » a mis en lumière le fait que 3 Américains sur 4 trouvent que les prix des médicaments sur ordonnances (générique et princeps) sont trop élevés. Parmi eux quatre, 76% pensent que les sociétés pharmaceutiques sont responsables de ces prix déraisonnables. Ces résultats peuvent porter atteintes à la réputation des fabricants de médicaments génériques. Un autre sondage, en

2016, a révélé qu'une majeure partie de la population Américaine est en faveur d'une action du gouvernement pour contrôler le prix des médicaments sur ordonnance. Les résultats de ce sondage montrent que 82% des Américains sont favorables à ce que le programme Medicare puisse négocier les prix directement avec les industries pharmaceutiques. Par ailleurs 66% des Américains sont favorables à la création d'un groupe indépendant pour superviser la fixation des prix des médicaments sur ordonnance et finalement 71% pensent que les Américains devraient être autorisés à acheter des médicaments importés du Canada (5).

C. Le marché des génériques en France

La définition légale du médicament générique adoptée par ordonnance en 1996 a été le point de départ de la politique du générique. La définition par la composition et la biodisponibilité a permis la mise en place du répertoire des génériques par l'ANSM. Ce répertoire regroupe la spécialité de référence et les génériques qui en découlent et rend donc substituable par le pharmacien les médicaments d'un même groupe, car ils sont considérés comme similaires (64).

La manière dont est défini le médicament générique a grandement conditionné le marché puisque la concurrence au sein du répertoire ne peut pas être faite sur la qualité du produit mais sur le prix. Le fabricant du médicament de référence face à la concurrence des génériqueurs, s'il ne joue pas sur ses prix, n'aura plus que l'image de marque à faire falloir et perdra donc rapidement ses parts du marché (64).

La politique française s'est montrée progressivement favorable concernant le marché des médicaments génériques, grâce notamment à la manière dont elle a défini le générique mais aussi en intéressant les acteurs de la substitution. Grâce aux nombreux génériqueurs qui se sont lancés sur le marché français et à l'investissement des pharmaciens dans la mission de substitution, la part des médicaments génériques au sein du marché des génériques a vu une croissance importante (64). En effet, d'après les chiffres du LEEM, durant l'année 2020 le chiffre d'affaires du répertoire des médicaments génériques s'élevait à 5 milliards d'euros (1,2 milliards pour les princeps et 3,8 milliards pour les génériques) (65).



Figure 14. Part de marché des médicaments génériques par unités vendus en ville en France de 2008 à 2017, en fonction de la taille du marché (66)

Le taux de pénétration des médicaments génériques en France était de 36.2% en volume en 2017 ce qui correspond à la « part des médicaments génériques dans le marché total » (sur la Figure 14) ou la proportion d'ordonnances remplies avec des médicaments génériques. Le taux de substitution par les pharmaciens était de 80,7% en 2017 ce qui correspond à la part des génériques dans le marché des groupes génériques (Figure 14) (5).

Pour illustrer la politique française en matière de générique, nous pouvons prendre le cas du Mopral® (oméprazole). Cet inhibiteur de la pompe à protons était le premier médicament en matière de montant de remboursement par la sécurité sociale entre les années 2000 et 2002. L'effet de la mise sur le marché du générique (oméprazole 20 mg) a été très important, puisqu'à peine un mois après sa sortie, la part des génériques en sein du groupe des génériques était déjà supérieure à 50% et a atteint 80% en 2007. On peut ajouter à ça le fait que l'écart entre le prix du médicament de référence et de ses génériques l'écart était important, pour la formulation oméprazole 20 mg un écart de prix de 20% pouvait être observé. Ce résultat encourageant laissait à penser que les efforts qui avaient été fourni seraient pérennes, or déjà en 2006 l'assurance maladie déclarait que malgré la forte progression des génériques aux sein des groupes de l'oméprazole, on observait une baisse de la part de ces groupes dans la totalité du maché des inhibiteurs de la pompe à protons. Les laboratoires détenteurs du médicament de référence avaient trouvé un moyen de contourner la concurrence liée aux médicaments génériques (64).

La concurrence des prix établis par la politique en matière de générique a omis le fait qu'un groupe de générique qui partagent la même indication, s'inscrit dans un marché plus global, celui de la classe thérapeutique. Les molécules appartenant à une même classe thérapeutique n'étant pas toujours strictement substituables que ce soit par le biais d'un principe actif différent, d'un dosage différent ou d'une modalité d'administration différente. Cette observation divise donc le marché du médicament en deux formes de concurrence, d'un côté le groupe des génériques où la concurrence peut être considérée comme équitable et de l'autre côté une concurrence sur la classe thérapeutique qui serait considérée comme monopolistique (64).

Pour illustrer ce clivage on peut reprendre l'exemple des inhibiteurs de la pompe à protons : le Mopral[®] (oméprazole) mis sur le marché en 1989, le Lanzor[®] et l'Ogast[®] (lansoprazole) mis sur le marché en 1996 et l'Inexium[®] (ésoméprazole) mis sur le marché en 2002. Ces médicaments possèdent tous le même mode d'action et les mêmes indications, mais leur principe actif et leurs dosages sont différents. Il convient alors de se poser la question de l'équivalence thérapeutique par le billet de la balance bénéfice/risque, c'est-à-dire quelle plus-value représentent ou non ces molécules les unes par rapport aux autres. C'est à ce niveau que la notion de SMR et ASMR, présenté auparavant, est particulièrement intéressante. Les inhibiteurs sont considérés comme des molécules présentant un grand intérêt thérapeutique, car ils permettent de traiter de nombreuses affections tout en ayant des effets secondaires très limités. Ils se sont donc vus attribué un SMR important par la commission de transparence de la HAS qui offre un droit de taux de remboursement à 65%. Cependant la commission de transparence de la HAS a jugé que les inhibiteurs de la pompe à protons mise sur le marché après le Mopral[®] n'apportaient pas d'ASMR à l'exception de l'Inexium[®] qui a obtenu une ASMR mineure (ASMR IV). Les inhibiteurs de la pompe à protons devaient donc définir un prix de vente inférieur à celui du Mopral[®], sauf pour l'Inexium[®] (64).

Tableau 5. Prix moyen des différents IPP par journée de traitement, en demi dose ou en pleine dose (en €)(64)

		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Journée de traitement à demi dose	Mopral®/Zoltum®10 mg	1.00	1.00	1.05	1.05	0.98	0.96	0.96	0.96	0.96	0.82	0.82	0.82
	Lanzor®/Ogast® 15 mg	0.80	0.80	0.86	0.86	0.86	0.84	0.84	0.84	0.83	0.82	0.77	0.66
	Eupantol®/ Inipomp® 20 mg			0.86	0.86	0.86	0.82	0.83	0.83	0.83	0.83	0.78	0.78
	Pariet® 10 mg				0.87	0.87	0.83	0.83	0.82	0.82	0.78	0.76	0.76
	Inexium® 20 mg						1.43	1.43	1.43	1.23	1.23	1.09	0.89
	Oméprazole générique 10 mg									0.66	0.56	0.56	0.56
Journée de traitement à dose pleine	Mopral®/ Zoltum®20 mg	2.04	2.04	2.15	1.91	1.91	1.82	1.82	1.82	1.82	1.56	1.56	1.56
	Lanzor®/Ogast® 30 mg	1.78	1.78	1.91	1.98	1.95	1.78	1.78	1.77	1.77	1.67	1.48	1.28
	Eupantol®/ Inipomp® 20 mg	1.62	1.71	1.76	1.80	1.76	1.62	1.62	1.62	1.62	1.50	1.50	1.50
	Pariet® 10 mg			1.56	1.53	1.53	1.53	1.53	1.52	1.52	1.45	1.41	1.41
	Inexium® 40mg						1.82	1.82	1.82	1.49	1.42	1.22	1.22
	Oméprazole générique 20 mg								1.24	1.08	0.93	0.93	0.93

Le Tableau 5 montre l'évolution des prix des inhibiteurs de la pompe à protons entre 1997 et 2008, l'intérêt de la séparation en demi-dose et dose pleine sert à mettre en avant la place particulière de l'Inexium® 20mg. Sur le Tableau 5, on remarque que les équivalents du Mopral® étaient tous commercialisés à des prix inférieurs à celui-ci. Du point de vue de l'assurance maladie on peut dire qu'ils avaient le même effet sur le marché que des médicaments génériques, c'est-à-dire apporté une concurrence par les prix. De part de son ASMR faible, l'Inexium® représente un coût pour l'assurance maladie, en particulier pour l'Inexium® 20 mg dont le prix se situe entre le Mopral® 10mg et 20mg (64).

Depuis 2015 en France, tous les médicaments doivent être prescrits en DCI, ceci a pour objectif d'améliorer la compréhension de l'ordonnance par les patients, d'éviter la confusion entre deux médicaments et de pouvoir avoir accès plus facilement à son traitement à l'étranger. Il faut tout de même noter que la prescription en DCI n'implique pas nécessairement la délivrance d'un médicament générique. Face à une prescription exclusivement en DCI le pharmacien doit dispenser le médicament qui lui semble le plus approprié pour répondre au besoin du patient (67).

En France, l'évolution du prix des médicaments à l'arrivée des génériques se fait de la manière suivante. Le prix fabricants hors taxes (PFHT) des médicaments génériques est fixé à -60% du prix du princeps, le prix est ensuite diminué de 20% à la commercialisation du générique. Après 18 mois ou 24 mois d'exploitation, le CEPS décide soit de la mise sous tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) du groupe générique (princeps + génériques pour une DCI un dosage et une forme galénique), soit la baisse du prix du princeps (-12,5%) et des génériques (-7%), en fonction de la pénétration des génériques (figure 15) (65)

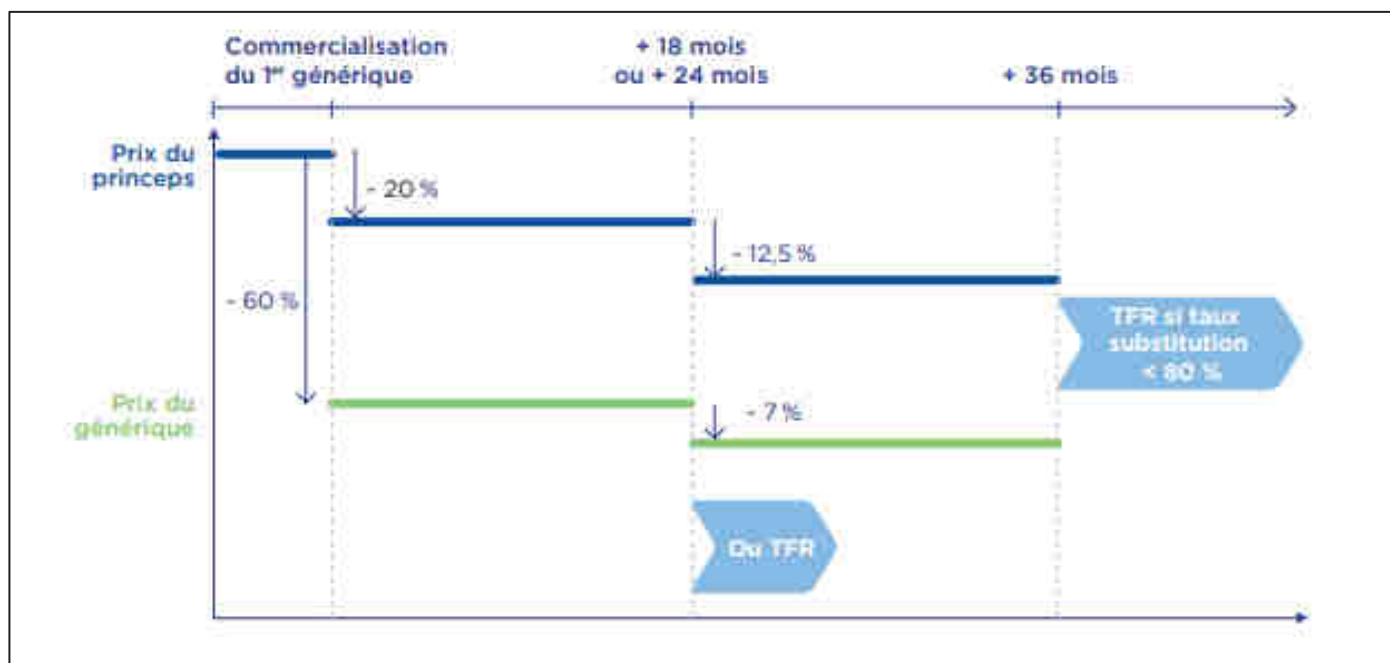


Figure 15. Prix générique vs prix du princeps (65)

D. La publicité pour les médicaments génériques en France

Le droit de l'Union Européenne donne la définition suivante de la publicité, « toute forme de communication faite dans le cadre d'une activité commerciale, industrielle, artisanale, ou libérale dans le but de promouvoir la fourniture de biens ou de services ». L'information délivrée au travers d'une publicité pour promouvoir un service ou un produit doit obéir aux règles adoptées dans le but de protéger le consommateur et de lutter contre les pratiques commerciales déloyales.

Dans le domaine de la santé, la protection est encore plus importante puisque le consommateur est un patient, la personne étant malade et donc vulnérable, les exigences à l'égard de la publicité sont donc plus strictes pour ne pas influencer de manière négative le comportement de ses destinataires (68).

D'après le code de la santé publique article L5122-1 « On entend par publicité pour les médicaments à usage humain toute forme d'information, y compris de démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise

à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments, à l'exception de l'information dispensée, dans le cadre de leurs fonctions, par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur » (69).

D'après le code de la santé publique article L5122-6 « La publicité auprès du public pour un médicament n'est admise qu'à la condition que ce médicament ne soit pas soumis à prescription médicale, qu'aucune de ses différentes présentations ne soit remboursable par les régimes obligatoires d'assurance maladie et que l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement ne comporte pas d'interdiction ou de restrictions en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique, notamment lorsque le médicament n'est pas adapté à une utilisation sans intervention d'un médecin pour le diagnostic, l'initiation ou la surveillance du traitement » (69).

La publicité pour une spécialité générique doit mentionner l'appartenance à la catégorie des spécialités génériques. Dans le cas où le groupe générique auquel appartient la spécialité comporte une ou plusieurs spécialité de référence, la mention : « Cette spécialité est un générique de », suivi du nom de la ou des spécialités de référence, de leur dosage et de leur forme pharmaceutique, doit être insérée (comme prévu par l'article R.5122-8 du code de la santé publique). La publicité doit comporter la mention : « médicament inscrit au répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant » (70).

Il est important de préciser qu'une publicité mettant en comparaison un médicament générique et son médicament de référence ne peut en aucun cas faire état d'une différence de pharmacodynamie ou pharmacocinétique, car la bioéquivalence reconnue par l'ANSM lors de l'inscription au répertoire des médicaments génériques ne peut pas être remise en cause (70).

Enfin, le droit de substitution ne doit aucunement être remis en cause par une publicité (70).

E. Synthèse de l'accès au marché des génériques

Comme vu précédemment, les systèmes de santé de l'Allemagne, des États-Unis, de la France et du Royaume-Uni sont tous différents. Il en est de même pour la manière dont s'articule le marché des génériques sur leur territoire. Le contexte social et politique de chacun de ces pays lui est propre. Le modèle du Royaume-Uni se fonde sur différentes formes de compétitions inspirées du secteur privé à l'intérieur du système public ce qui établit une certaine concurrence entre les pourvoyeurs de services. En Allemagne il n'y a pas de couverture universelle et les citoyens sont libres de s'assurer ou non avec le système de santé public. Aux États-Unis la majeure partie de la population est couverte par le secteur privé et une proportion non négligeable de la population n'est pas couverte par une assurance (tableau 6) (71).

Tableau 6. Modes de financement des services de santé (71)

Pays	Modes de paiement	Modes de prestation
Allemagne	Soins financés essentiellement par la sécurité sociale	Soins dispensés par les intervenants privés et publics
États-Unis	Soins financés par des régimes d'assurances privés	Soins dispensés essentiellement par des intervenants privés
France	Soins financés essentiellement par la sécurité sociale	Soins dispensés par les intervenants privés et publics
Royaume-Uni	Soins financés essentiellement par l'impôt	Soins dispensés par les intervenants privés et publics

Il est difficile de déterminer si un système de santé est plus favorable qu'un autre, si l'on met lien l'espérance de vie et les coûts associé à la santé on remarque qu'il n'y a pas nécessairement de corrélation. Les États-Unis étant le pays qui investit le plus dans le domaine de la santé, l'espérance de vie à la naissance y était de 78.8 ans en 2019, contre 81.3 en Allemagne, 83.0 en France et 81.3 au Royaume-Uni la même année (72).

Cependant, l'importance du marché des médicaments génériques dans un système de santé n'est pas négligeable puisque l'augmentation du prix des médicaments liée à l'augmentation du coût des nouvelles thérapies de plus en plus innovantes pèsent sur les budgets alloués à la santé. Les économies que pourraient apporter un taux de prescription plus élevé de médicaments génériques soient particulièrement intéressantes.

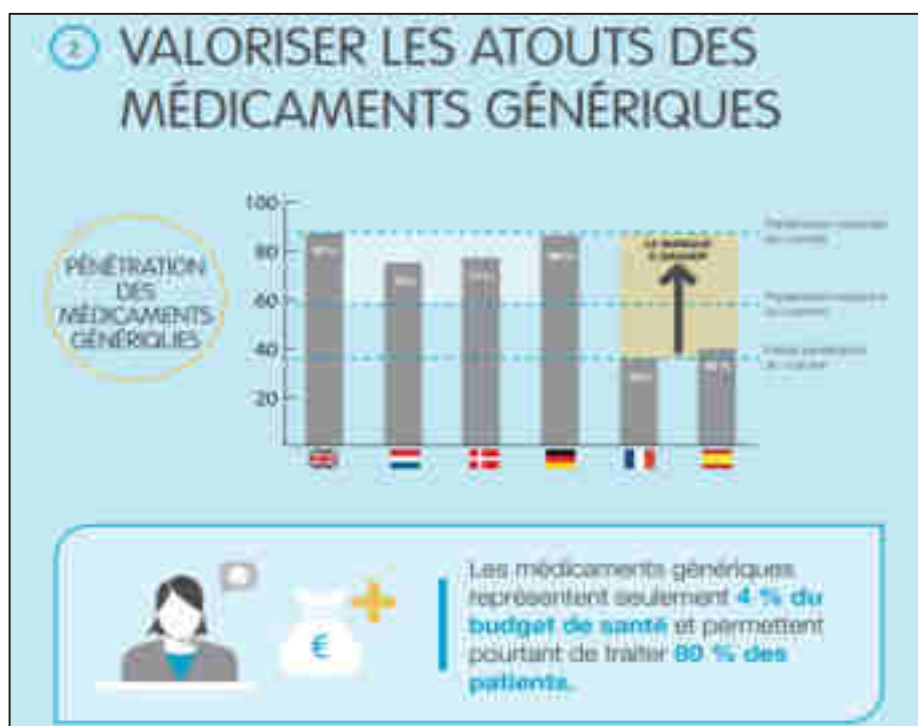


Figure 16. Taux de pénétration des médicaments génériques (73)

Connaissant l'impact économique que représente les médicaments génériques, on pourrait se poser la question de pourquoi ce marché ne décolle par en France ? Il faut tout de même souligner le fait que ce taux de pénétration s'améliore, celui-ci était de 2% dans le début des années 1990 contre 36.2% en 2017. Ce faible taux de pénétration en France peut s'expliquer en partie par la manière dont s'organise son système de santé. Jusqu'en 1994 les acteurs du système de santé (médecins et pharmaciens) n'avaient pas réellement intérêt à privilégier les génériques, les médecins n'étant pas incités en fonction du montant de leur prescription et les pharmaciens percevant une marge proportionnelle au prix du médicament délivré. L'attention des acteurs politiques s'est alors progressivement portée vers les génériques et est alors apparu le droit à la substitution, comme vu dans la partie C. Le marché des génériques en France. Avec l'apparition de ce droit à la substitution par les pharmaciens, les médecins ont vu cette démarche comme une atteinte à leur liberté de prescription, prescrire des médicaments de marque devenant peut-être une manière d'attirer ou de conserver une patientèle plus exigeante (figure 16)(74).

Enfin, une des explications, qui n'est pas un phénomène observé uniquement en France, peut-être la méfiance des médecins, pharmaciens et patients vis-à-vis des génériques et de leur bioéquivalence par rapport au médicament de référence. Une étude de 2016 a démontré que 30% des médecins aux États-Unis préféraient prescrire en nom de marque et 27% pensaient que les alternatives génériques causaient plus d'effets indésirables. Une autre étude de 2013 aux États-Unis a montré que 2 médecins sur 5 prescrivent « parfois » ou « souvent » des médicaments de référence au lieu des génériques lorsque le patient le demande expressément (5).

VI. Amélioration concernant le marché des génériques

Les médicaments génériques sont un enjeu politique important, d'une part à travers les économies financières qu'ils peuvent représenter et d'autre part pour l'intérêt qu'ils peuvent représenter pour le patient. Il est donc intéressant d'analyser quels sont les leviers qui peuvent permettre d'améliorer l'utilisation de ceux-ci.

Les États-Unis ont mis en place un programme « Generic Drug User Fee Act » (GDUFA), conçu pour accélérer l'accès au marché des médicaments génériques et pour réduire les coûts pour l'industrie pharmaceutique. Ce programme permet par exemple de réduire la durée des cycles de revue de dossier et de faire en sorte que le dossier pour le générique en question soit revu en priorité. Cette option permet de faciliter la mise sur le marché de nouveaux génériques et d'augmenter la concurrence sur le marché qui en résultera par une baisse des prix (75).

Une étude de la FDA datant de juillet 2022, estime les économies associées à 2400 nouvelles demandes de médicaments approuvés par la FDA en 2018, 2019 et 2020. D'autres études antérieures à celle-ci ont démontré la corrélation entre la baisse des prix et la concurrence des génériques, cette concurrence permettant d'atteindre des prix des médicaments génériques bien inférieurs au prix du médicament de référence (figure 17) (76).

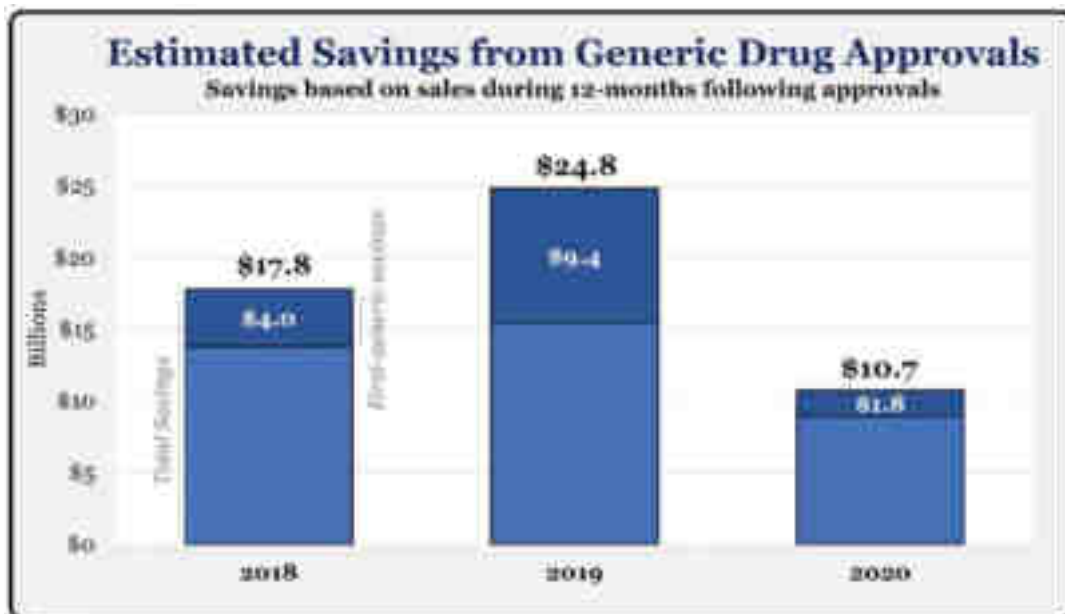
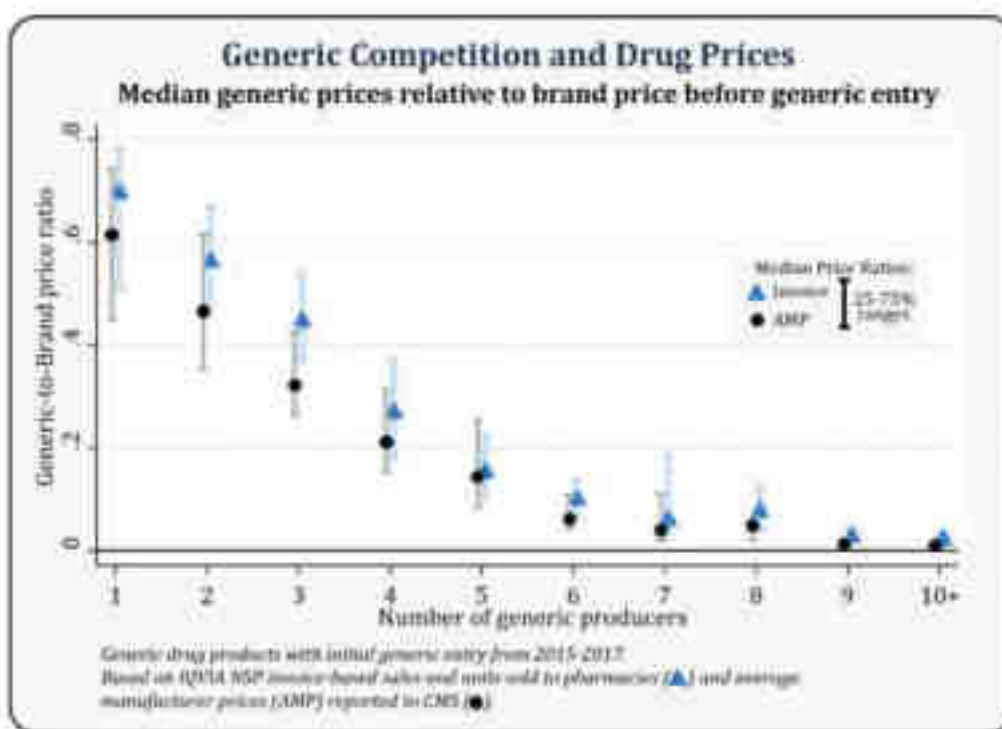


Figure 17. Estimation des économies associée à la mise sur le marché de nouveaux génériques aux États-Unis (76)

Cette étude estime les économies réalisées sur l'année entière après la mise sur le marché de chaque nouveau générique et également les économies qui ont été réalisées grâce à la mise sur le marché du premier

générique. Pour 2018 une économie annuelle de 17.8 milliards de dollars dont 4.0 milliards sont attribuables au premier générique sur le marché. Pour 2019 une économie annuelle de 24.8 milliards de dollars dont 9.4 milliards sont attribuables au premier générique sur le marché. Pour 2020 une économie annuelle de 10.7 milliards de dollars dont 1.8 milliards sont attribuables au premier générique sur le marché (76).

Une analyse de la FDA datant de décembre 2019 a démontré qu’une plus grande compétition sur le marché des génériques était liée à une baisse des prix. La première entrée d’un générique sur le marché va contribuer à la diminution des prix et cette diminution va être accentuée d’autant plus par l’intensification de la concurrence (figure 18)(77).



AMP: Average manufacture price (Prix moyen de fabrication) CMS: Centers of Medicare and Medicaid Services

Figure 18. Analyse des prix et de la concurrence pour les médicaments de référence qui ont vu l’entrée d’un premier générique sur le marché entre 2015 et 2017 (77)

Sur la Figure 18, on constate que pour les médicaments ayant un seul fabricant de génériques, le prix moyen de fabrication baisse de 39% par rapport aux prix moyen de fabrication du médicament de référence avant la mise sur le marché du générique. Lorsqu’il y a deux fabricants de génériques, le prix de fabrication moyen baisse de 54% en comparaison au prix de fabrication moyen du médicament de référence avant l’entrée d’un générique sur le marché. À partir de six fabricants de génériques, on observe une baisse de 95% du prix moyen de fabrication en comparaison au prix de fabrication moyen du médicament de

référence avant l'entrée d'un générique sur le marché. Le prix de vente étant corrélé au prix de fabrication, l'augmentation de la concurrence a donc un effet de diminution des prix des médicaments génériques (77).

Les autorités de santé devraient lutter contre les techniques anticoncurrentielles dont font preuves les fabricants du médicament de références à l'encontre des fabricants de génériques. Souvent, des procès sont intentés par les fabricants du médicament de référence lorsque les fabricants de générique lancent leur générique trop tôt, le procès ralentissant le lancement du médicament générique sur le marché puisque les entreprises sont bloquées par la procédure juridique. Les fabricants du médicament de référence utilisent d'autres techniques comme par exemple le dépôt de brevets complexes, en grappe, c'est-à-dire un réseau de brevets primaire et secondaire protégeant le produit pharmaceutique et son procédé de fabrication. Pour répondre à cette problématique le Congrès des États-Unis a proposé une nouvelle législation en 2015 pour permettre aux fabricants de génériques de contester les brevets sans avoir recours à des procédures juridiques longues et coûteuses, la Commission européenne a demandé les mêmes mesures pour le marché en Europe (5).

Il existe des fabricants de médicaments de références qui offrent de l'argent aux fabricants de génériques pour qu'ils retardent la mise sur le marché de leurs génériques, l'objectif étant de continuer à bénéficier du monopole pharmaceutique. Les consommateurs vont aussi payer des prix plus élevés pour une période plus longue. La Commission fédérale du commerce des États-Unis a estimé en 2009 que ces accords de « pay-for-delay » coûtent 3.5 milliards de dollars par an aux consommateurs et au gouvernement. En 2013 la Cour suprême a édicté un arrêté donnant le pouvoir à la Commission fédérale du commerce de bloquer ces accords, malgré ces efforts les accords de « pay-for-delay » continuent de perdurer (5).

D'après plusieurs études sur la politique de fixation des prix et comme vu précédemment, laisser aux fabricants de génériques le choix de fixer leurs propres prix et associé à ceci une incitation envers les médecins et les pharmaciens à prescrire et délivrer les médicaments génériques les moins onéreux, est une méthode efficace pour faire baisser les prix au fil du temps. Cette démarche est celle adoptée au Royaume-Uni et aux États-Unis (5).

Le gouvernement suédois a introduit l'obligation à la substitution en 2002, ce qui a entraîné une forte hausse de l'utilisation des médicaments génériques. La Commission Européenne a remarqué que dans les États membres de l'UE où la substitution est obligatoire, les médicaments génériques arrivaient plus vite sur le marché (5).

Les acteurs de la politique de santé devraient exiger ou au moins encourager les médecins à prescrire en DCI, même si dans de rares cas, les raisons de prescription du médicament de référence peuvent être légitimes, par exemple une allergie spécifique à un excipient. Il est cependant difficile d'évaluer si ce genre de phénomènes est lié à des habitudes ou à de fausses idées. L'apprentissage dès la formation des professionnels de santé pourrait être une des clés, des experts formés sans conflits d'intérêts fournissant aux médecins des informations impartiales sur l'efficacité. Ceci pourrait contribuer à obtenir des prescriptions plus optimales. Une méta-analyse sur 25 essais randomisés faite pour Cochrane a démontré que la formation continue en milieu universitaire permettait d'améliorer la conformité aux pratiques de prescription optimales (5).

Comme on vient de le voir, il est possible par différents moyens d'améliorer l'utilisation des médicaments génériques et ceci grâce à plusieurs leviers d'actions. Par exemple à travers la mise en place de programmes permettant de faciliter l'accès des médicaments génériques au marché, la lutte contre les différentes techniques utilisées pour retarder la mise sur le marché des génériques et, l'enseignement en milieu universitaire des futurs professionnels et acteurs de santé. Ces champs d'actions peuvent être des pistes pour améliorer l'efficacité du marché des médicaments génériques.

VII. Les industries pharmaceutiques spécialisées dans le générique

L'innovation dans le milieu pharmaceutique est un processus complexe qui exige des essais cliniques longs et coûteux. L'expiration des brevets pharmaceutiques transforme le marché du princeps monopolistique en un marché plus concurrentiel (78). Le marché mondial du générique étant en perpétuel accroissement, un certain nombre de laboratoires se sont mis à exploiter les avantages offerts par les médicaments génériques (79).

Les laboratoires de génériques peuvent être divisés en deux types :

- Les « génériqueurs », ils ont à la fois le rôle de fabricants et de fournisseurs auprès des sociétés commerciales et des distributeurs de médicaments génériques sur le marché.
- Les grandes sociétés pharmaceutiques alias les « Big pharma » qui opèrent sous leur propre marque ou celle d'une filiale spécialisée dans le médicament générique ou même sous le nom d'une structure indépendante privée avec laquelle un accord de commercialisation est conclu (79).

On peut citer par exemple Biogaran, une filiale spécialisée dans le médicament générique du laboratoire Servier ou TEVA Santé qui est un génériqueur (80).

VIII. Conclusion

L'accès au marché des médicaments est un processus long et onéreux où le candidat médicament va passer par de nombreuses études pour que l'on puisse acquérir de l'expérience avec celui-ci, dans un premier temps des études de toxicologie lors des essais pré-cliniques, puis des études de pharmacologie et des études de pharmacocinétiques lors des essais cliniques. Lorsque les différentes études ont été menées et qu'elles sont concluantes, il faudra rédiger le d'AMM en vue d'une commercialisation. Le dossier d'AMM se rédige selon le format CTD, format, approuvé par l'ICH.

Dès la découverte d'un médicament, un brevet pharmaceutique va être déposé pour protéger celui-ci, ce qui offre une protection de 20 ans à laquelle peut s'ajouter un CPP qui prolonge la période d'exclusivité de 5 années. Une fois que la protection du médicament expire, elle « tombe dans le domaine public » et il est alors possible d'en faire un générique. Le médicament générique se définit par rapport à une spécialité de référence comme étant d'un médicament ayant la même composition qualitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.

Le cadre des médicaments génériques en Europe et aux États-Unis est assez similaire dans sa construction, la demande pour un dossier d'AMM étant par exemple la même par. Il existe cependant des différences, comme la période d'exclusivité de 180 jours prévue par la loi Hatch-Waxman lorsqu'un fabricant de générique dépose un ANDA.

La substitution des médicaments de références onéreux par des génériques apparaît comme une des interventions les plus rentables dans les systèmes de santé. Cette volonté de substitution a été accentuée par de nombreux facteurs, dont le ralentissement de la croissance économique, le vieillissement des populations, l'augmentation des coûts des nouveaux médicaments et des nouvelles technologies de santé. Ces facteurs ont incité les gouvernements à vouloir limiter leurs dépenses de santé (5).

Plusieurs études ont démontré que les patients qui utilisent des médicaments génériques sont plus susceptibles d'être observant sur leur traitement ceci étant en grande partie dû à une meilleure accessibilité financière des génériques. Cette étude montre que les pays ou les patients font face à des frais médicaux élevés (ex : États-Unis, Grèce) ont un intérêt important à combattre les problèmes liés au secteur du médicament générique, pour permettre un accès aux soins équitables aux patients (5).

Entre 2008 et 2015, plusieurs gouvernements en Europe ont mis en œuvre des démarches politiques liées aux médicaments génériques pour mieux contrôler les coûts des dépenses de santé. On peut citer la Belgique, l'Espagne, l'Estonie, la Grèce et le Portugal qui ont rendu obligatoire la prescription en DCI, la Grèce et le Portugal ayant également rendu obligatoire la substitution par des médicaments génériques (5).

Chaque gouvernement devrait adapter sa politique en fonction de l'offre et de la demande du marché des médicaments génériques. Comme nous l'avons vu dans cette thèse d'exercice, il ne semble pas y avoir de bons moyens pour obtenir des prix bas de médicaments génériques et un taux de pénétration élevé. On peut citer le Royaume-Uni qui incite les médecins à prescrire des médicaments génériques, mais qui est l'un des rares pays de l'UE à interdire la substitution, cependant c'est également l'un des pays de l'UE avec le plus fort taux de pénétration des médicaments génériques (5).

On peut tout de même noter une certaine disparité d'utilisation des génériques entre l'Europe et les États-Unis, ceci étant lié à des différences de politiques de négociation des prix et de fixation des taux de remboursement mais également à la difficulté de l'accès au marché entre les différents pays. Si l'on ajoute à ces difficultés, les différences culturelles et les différences de perception par les patients et les professionnels de santé, notamment de la bioéquivalence du générique par rapport au médicament de référence, ceci fait du marché des génériques un marché très complexe (5).

Les enjeux politiques, économiques, réglementaires et scientifiques qui ont influencés l'adoption de certains politiques concernant les médicaments génériques est également un facteur à prendre en compte. Une étude comparative, particulièrement intéressante, sur la réglementation des médicaments génériques en Allemagne et aux États-Unis, basé sur l'analyse de l'évolution des contextes médicaux et politiques, montre l'impact que peut avoir la politique pharmaceutique d'un pays sur son marché des médicaments génériques. Arthur A. Daemrich, qui a mené cette étude, a noté que les changements législatifs sur les lois portant sur les médicaments sur ordonnance aux États-Unis se produisent souvent en réponse à des scandales publics. À contrario, en Allemagne, ces changements ont souvent tendance à faire suite à des négociations entre les législateurs et les parties prenantes. Il en résulte qu'aux États-Unis, la réglementation des médicaments a un aspect très politique et conflictuel, tandis qu'en Allemagne, la santé est plus largement considérée comme un droit. Ces facteurs politiques et de conception de la santé dans un pays peuvent en partie expliquer certaines différences observées sur les marchés des médicaments génériques dans les pays pris pour exemple dans cette thèse d'exercice (5).

On peut dire qu'une large utilisation des médicaments génériques permet de limiter la croissance des dépenses en matière de santé. Cela étant dans des pays à revenus élevés les prix et les parts du marché des médicaments varient grandement et ce même s'il existe des politiques efficaces en matière de génériques. Ces politiques ayant pour but de réduire les retards de mise sur le marché et de stimuler la concurrence sur les prix pour augmenter l'utilisation des médicaments génériques.

Finalement, il existe un certain nombre de moyens qui pourrait améliorer le marché des médicaments génériques, comme par exemple le programme spécifique pour les génériques mis en place aux États-Unis, le « GDUFA », ou bien l'incitation à la concurrence qui permet de faire diminuer les prix du marché de façon significative. Dans une autre mesure tous les moyens de luttés contre les techniques anti-concurrentielles ou contre le « pay-for-delay » permettraient d'améliorer le marché du médicament générique. Enfin, la politique de fixation de prix qui laisse les entreprises pharmaceutiques décider de leurs propres prix. Associée à une incitation envers les médecins et les pharmaciens à prescrire et délivrer les médicaments génériques les moins onéreux permet de faire baisser les prix au fil du temps de manière efficace.

Bibliographie

1. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 11 déc 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922
2. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/
3. Research C for DE and. Generic Drugs: Questions & Answers. FDA [Internet]. 16 mars 2021 [cité 12 déc 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/frequently-asked-questions-popular-topics/generic-drugs-questions-answers>
4. Nos missions - Médicaments génériques - ANSM [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-generiques>
5. Wouters OJ, Kanavos PG, McKEE M. Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending. *Milbank Q.* sept 2017;95(3):554-601.
6. Nationale A. Assemblée nationale. [cité 9 nov 2022]. Rapport d'information déposé en application de l'article 145 du règlement, par la commission des affaires sociales, en conclusion des travaux d'une mission d'information sur les médicaments (Mme Audrey Dufeu et M. Jean-Louis Touraine). Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cion-soc/l15b4275_rapport-information
7. Le développement préclinique ou la première évaluation [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation>
8. Inserm [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Qu'est-ce que la règle des 3 R ? · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/modeles-animaux/qu-est-regle-3-r/>
9. Quel est le rôle de la recherche clinique ? [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/quel-est-le-role-de-la-recherche-clinique>
10. [phases-essai-clinique.pdf](https://www.asl-hsp-france.org/images/pdf/phases-essai-clinique.pdf) [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.asl-hsp-france.org/images/pdf/phases-essai-clinique.pdf>
11. calameo.com [Internet]. [cité 9 nov 2022]. 58 - ACCÈS AU MARCHÉ D'UN MÉDICAMENT EN FRANCE : DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ À LA DÉCISION DE REMBOURSEMENT ET DE PRIX. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0020492841aac127870b7>
12. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr
13. Ct A. Service médical rendu (SMR) Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ?
14. Comment se décide une autorisation de mise sur le marché (AMM) ? [Internet]. [cité 12 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>
15. Urfalino P. L'autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision administrative à la fois sanitaire et économique. *Revue française des affaires sociales.* 2001;(4):85-90.
16. La terrible affaire de la thalidomide | Pour la Science [Internet]. [cité 12 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.pourlascience.fr/sd/histoire-sciences/la-terrible-affaire-de-la-thalidomide-3343.php>

17. Le drame de la thalidomide et ses conséquences I. - Près de dix mille infirmes. Le Monde.fr [Internet]. 1 nov 1962 [cité 4 mai 2023]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/archives/article/1962/11/01/le-drame-de-la-thalidomide-et-ses-consequences-i-pres-de-dix-mille-infirmes_3135262_1819218.html
18. Union PO of the E. Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques, CELEX1 [Internet]. Publications Office of the European Union; 1965 [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <http://op.europa.eu/fr/publication-detail/-/publication/a761f2b9-d398-4fc5-a2fe-f1f7bebdb9b4/language-fr>
19. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://ich.org/page/history>
20. Le brevet et la marque, deux précieux sésames [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-brevet-et-la-marque-deux-precieux-sesames>
21. Résumé du Traité de coopération en matière de brevets (PCT) (1970) [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: https://www.wipo.int/treaties/fr/registration/pct/summary_pct.html
22. Article L5111-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 12 déc 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689868/
23. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000029719721/2012-12-22
24. VIDAL [Internet]. [cité 12 déc 2022]. Génériques et médicaments biosimilaires : génériques : définition et présentation. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/generiques-et-medicaments-biosimilaires-generiques-definition-et-presentation-id10087.html>
25. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2022 [cité 12 déc 2022]. Excipient. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/excipient>
26. Le Médicament Générique – Médicament Info Service Patient [Internet]. [cité 12 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.medicament-info-service-patient.fr/info-medicament/le-medicament-generique/>
27. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2022 [cité 13 déc 2022]. Des médicaments sûrs et efficaces. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/medicaments-generiques/article/des-medicaments-surs-et-efficaces>
28. Bioéquivalence - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/bioequivalence>
29. Le médicament - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Le-medicament>
30. Différence entre un médicament générique et un médicament biosimilaire [Internet]. [cité 13 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.quebec.ca/sante/medicaments/medicaments-biosimilaires/difference-entre-un-medicament-generique-et-un-medicament-biosimilaire>
31. Bioéquivalence des médicaments génériques | AFMPS [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: https://www.afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite_efficacite_bioequivalence
32. Trouvin JH. L'évolution de l'expertise sur le médicament. Les Tribunes de la santé. 2010;27(2):61-78.
33. Tietje et Brouder - 2010 - International Conference On Harmonisation Of Techn.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_R1_Guideline.pdf

34. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://ich.org/page/ctd>
35. EU M1 Specifications v1.3.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://esubmission.ema.europa.eu/eumodule1/docs/EU%20M1%201.2.1/EU%20%20M1%201.3/EU%20M1%20Specifications%20v1.3.pdf>
36. M4_R4__Guideline.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/M4_R4__Guideline.pdf
37. Tietje et Brouder - 2010 - International Conference On Harmonisation Of Techn.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/M4S_R2_Guideline.pdf
38. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. OJ L nov 6, 2001. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/fra>
39. EU guidelines for generics [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.gabionline.net/guidelines/EU-guidelines-for-generics>
40. Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. BMC Pharmacol Toxicol. 5 janv 2013;14:1.
41. european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf
42. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments - ANSM [Internet]. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
43. Projet de loi portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/l06-163/l06-1631.html>
44. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L mars 31, 2004. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/27/oj/fra>
45. Répertoire des médicaments génériques - ANSM [Internet]. [cité 16 déc 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/repertoire-des-medicaments-generiques>
46. 20201104-ansm-rapport-generiques-decembre2012-v2.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/11/04/20201104-ansm-rapport-generiques-decembre2012-v2.pdf>
47. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2022 [cité 19 déc 2022]. Médicaments génériques : questions / réponses. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/medicaments-generiques/article/medicaments-generiques-questions-reponses>
48. Loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999 (1).
49. Tout savoir sur les médicaments génériques [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/medicaments-generiques/article/medicaments-generiques-questions-reponses>

50. Remboursement des médicaments et tiers payant [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/remboursement-medicaments-tiers-payant>
51. 21 USC 355: New drugs [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=granuleid:USC-prelim-title21-section355&num=0&edition=prelim>
52. Young AR. Generic Pharmaceutical Regulation in the United States with Comparison to Europe: Innovation and Competition. :22.
53. Pharmaceutical Sector Inquiry. :533.
54. Paris V. La politique du médicament en Allemagne. Revue française des affaires sociales. 2007;(3-4):279-308.
55. Cohu S, Lequet-Slama D, Raynaud D. La régulation du médicament au Royaume-Uni. Revue française des affaires sociales. 2007;(3-4):257-77.
56. Galvis-Narinos F, Montélimard A. Le système de santé des États-Unis. Pratiques et Organisation des Soins. 2009;40(4):309-15.
57. Le système de santé aux Etats-Unis : organisation et fonctionnement – France-Science [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <https://france-science.com/le-systeme-de-sante-aux-etats-unis/>
58. 2020 Generic Drug & Biosimilars Access and Savings in the U.S. Report | Association for Accessible Medicines [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <https://accessiblemeds.org/resources/reports/2020-generic-drug-biosimilars-access-and-savings-us-report>
59. Prescription Drug Spending Why Is the U.S. an Outlier? [Internet]. 2017 [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.commonwealthfund.org/publications/issue-briefs/2017/oct/paying-prescription-drugs-around-world-why-us-outlier>
60. The U.S. Pays a Lot More for Top Drugs Than Other Countries. Bloomberg.com [Internet]. [cité 14 nov 2022]; Disponible sur: <http://www.bloomberg.com/graphics/2015-drug-prices/>
61. Brown LD. Les défis de la réforme de Medicare aux États-Unis. Revue française des affaires sociales. 2008;(4):55-66.
62. Division (DCD) DC. HHS.gov. 12apr. J.-C. [cité 15 nov 2022]. What is Medicare Part C? Disponible sur: <https://www.hhs.gov/answers/medicare-and-medicaid/what-is-medicare-part-c/index.html>
63. Gupta R, Shah ND, Ross JS. GENERIC DRUGS IN THE UNITED STATES: POLICIES TO ADDRESS PRICING AND COMPETITION. Clin Pharmacol Ther. févr 2019;105(2):329-37.
64. Nouguez É. La définition des médicaments génériques entre enjeux thérapeutiques et économiques. L'exemple du marché français des inhibiteurs de la pompe à protons. Revue française des affaires sociales. 2007;(3-4):99-121.
65. BilanEco2021-V6-OK.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2021-11/BilanEco2021-V6-OK.pdf>
66. Statista [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Taux de pénétration par unité des génériques France 2008-2017. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/539688/taux-penetration-unite-generiques-france/>
67. Prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI) - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et->

maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/prescription-en-denomination-commune-internationale-dci

68. Peigné J. La publicité des produits de santé. Les Tribunes de la santé. 2014;45(4):69-78.
69. Chapitre II : Publicité. (Articles L5122-1 à L5122-16) - Légifrance [Internet]. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171367>
70. Médicaments génériques et substitution - ANSM [Internet]. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/medicaments-generiques-et-substitution?fbclid=IwAR3r7xnRgbZglAQy1RWxwYYsi5hxB27nSmcsXgbuJXbMS6JuX1Io1641Z0I>
71. Auger J. Une approche comparative des systèmes de santé dans quatre pays. :12.
72. Ined - Institut national d'études démographiques [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Espérance de vie. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/europe-pays-developpés/esperance-vie/generics-fr.pdf> [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/articles/generics-fr.pdf>
74. CNRS Le journal [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Médicaments génériques: l'exception française. Disponible sur: <https://lejournel.cnrs.fr/articles/medicaments-generiques-lexception-francaise>
75. download.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/101052/download>
76. Conrad et al. - Estimating Cost Savings from New Generic Drug Appr.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/161540/download>
77. Berndt et al. - 2007 - Authorized Generic Drugs, Price Competition, And C.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/133509/download>
78. Yacoub N, Laperche B. Stratégies des grandes firmes pharmaceutiques face aux médicaments génériques. Accumulation vs valorisation du capital-savoir. Innovations. 2010;32(2):81-107.
79. Qu'est-ce qu'un laboratoire générique ? [Internet]. 2022 [cité 21 déc 2022]. Disponible sur: <https://choisirmongroupement.com/quest-ce-quun-laboratoire-generique/>
80. Annuaire des laboratoires génériques - Choisir mon Groupement [Internet]. 2022 [cité 21 déc 2022]. Disponible sur: <https://choisirmongroupement.com/annuaire-des-laboratoires-generiques/>

Listes des tableaux

Tableau 1. Différentes phases des essais cliniques (9,10).....	9
Tableau 2. Requis pour le processus de revue : médicament de référence VS médicament générique (40)	28
Tableau 3. Description statistique du marché des médicaments génériques en 2013 (5)	30
Tableau 4. Prix d'usine de trois substances actives les plus vendues en 2013 (5).....	30
Tableau 5. Prix moyen des différents IPP par journée de traitement, en demi dose ou en pleine dose (en €)(64)..	39
Tableau 6. Modes de financement des services de santé (71)	42
Tableau 7. Contenu du module 1 (36).....	58
Tableau 8. Contenu du module 2 (36).....	58
Tableau 9. Contenu du module 3 (36).....	58
Tableau 10. Contenu du module 4 (37).....	60
Tableau 11. Contenu du module 5 (37).....	60

Liste des figures

Figure 1. Parcours du médicament de la recherche à la mise sur le marché (6)	8
Figure 2. Service médical rendu (13)	10
Figure 3. Amélioration du service médicale rendu (13)	11
Figure 4. Accès au remboursement & fixation du prix (13).....	11
Figure 5. Reconnaître un médicament de référence d'un médicament générique (26)	15
Figure 6. Assurance de l'efficacité, sécurité et qualité des médicaments génériques (figure adaptée de la référence) (27).....	16
Figure 7. Paramètres pharmacocinétiques pour la détermination de la bioéquivalence (27)	18
Figure 8. Intervalle de bioéquivalence (27)	18
Figure 9. Méthodologie des études de bioéquivalence (27)	19
Figure 10. La pyramide du CTD (34)	20
Figure 11. Pyramide du CTD : médicament générique (figure adaptée de la référence) (34).....	23
Figure 12. Prix d'usine (en € par dose) et parts de marché en (%) du Ramipril de référence et générique (5).....	32
Figure 13. Taux de pénétration des médicaments générique en 2016 (59)	34
Figure 14. Part de marché des médicaments génériques par unités vendus en ville en France de 2008 à 2017, en fonction de la taille du marché (66)	37
Figure 15. Prix générique vs prix du princeps (65)	40
Figure 16. Taux de pénétration des médicaments génériques (73).....	43
Figure 17. Estimation des économies associée à la mise sur le marché de nouveaux génériques aux États-Unis (76)	44
Figure 18. Analyse des prix et de la concurrence pour les médicaments de référence qui ont vu l'entrée d'un premier générique sur le marché entre 2015 et 2017 (77).....	45

Annexe

Tableau 7. Contenu du module 1 (36)

Numéro de section	Titre de la section
1.1	Table des matières
1.2	Documents spécifiques à chaque région

Tableau 8. Contenu du module 2 (36)

Numéro de section	Titre de la section
2.1	Table des matières du CTD (module 2-5)
2.2	Introduction du CTD
2.3	Résumé globale de la qualité
2.4	Résumé détaillé non-clinique
2.5	Résumé détaillé clinique
2.6	Résumé non clinique
2.6.1	Pharmacologie
2.6.2	Pharmacocinétique
2.6.3	Toxicologie
2.7	Résumé clinique
2.7.1	Etudes biopharmaceutiques et méthodes analytiques associées
2.7.2	Etudes cliniques pharmacologiques
2.7.3	Efficacité clinique
2.7.4	Sécurité clinique
2.7.5	Références littéraires
2.7.6	Résumé des études

Tableau 9. Contenu du module 3 (36)

Numéro de section	Titre de la section
3.2	Ensemble des données
3.2.S	Substance active
3.2.S.1	Information générales
3.2.S.1.1	Nomenclature
3.2.S.1.2	Structure
3.2.S.1.3	Propriétés générales

Numéro de section	Titre de la section
3.2.S.2	Fabrication
3.2.S.2.1	Fabriquant(s)
3.2.S.2.2	Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours procédé de fabrication
3.2.S.2.3	Contrôles des matières
3.2.S.2.4	Contrôles des étapes critiques et intermédiaires
3.2.S.2.5	Validation et/ou évaluation du procédé
3.2.S.2.6	Développement du procédé de fabrication
3.2.S.3	Caractérisation
3.2.S.3.1	Elucidation de la structure et d'autres caractéristiques
3.2.S.3.2	Impuretés
3.2.S.4	Contrôle de la substance active
3.2.S.4.1	Spécification
3.2.S.4.2	Procédures analytiques
3.2.S.4.3	Validation des procédures analytiques
3.2.S.4.4	Analyse des lots
3.2.S.4.5	Justification des spécifications
3.2.S.5	Référence standard ou matériel de référence
3.2.S.6	Système de fermeture du conditionnement
3.2.S.7	Stabilité
3.2.S.7.1	Sommaire des études de stabilité et conclusion
3.2.S.7.2	Protocole de stabilité post-approbation et engagement de l'étude de stabilité
3.2.S.7.3	Données de stabilité
3.2.P	Produit Fini
3.2.P.1	Description et composition du produit fini
3.2.P.2	Développement pharmaceutique
3.2.P.3	Fabrication
3.2.P.4	Contrôle des excipients
3.2.P.5	Contrôle du produit fini
3.2.P.6	Référence standard ou matériel de référence
3.2.P.7	Système de fermeture du conditionnement
3.2.P.8	Stabilité
3.2.A	Annexes
3.2.A.1	Installations et équipements
3.2.A.2	Evaluation de la sécurité des agents adventices
3.2.A.3	Excipients
3.2.R	Information régional
3.3	Références bibliographiques

Tableau 10. Contenu du module 4 (37)

Numéro de section	Titre de la section
4.1	Table des matières du module 4
4.2	Rapport d'études
4.2.1	Pharmacologie
4.2.2	Pharmacocinétique
4.2.3	Toxicologie
4.3	Références bibliographiques

Tableau 11. Contenu du module 5 (37)

Numéro de section	Titre de la section
5.1	Table des matières du module 5
5.2	Liste sous forme de tableau de toutes les études cliniques
5.3	Rapport des études cliniques
5.3.1	Rapport des études biopharmaceutiques
5.3.2	Rapport des études de pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains
5.3.3	Rapports des études de pharmacocinétique
5.3.4	Rapports des études de pharmacodynamie
5.3.5	Rapports des études d'efficacité et de sécurité
5.5.6	Rapport de l'expérience post-mise sur le marché
5.5.6	Formulaires de rapport de cas et listes de patients individuels
5.3.7	Références bibliographiques