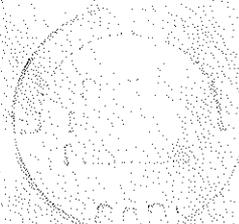


UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2001



THESE N° 33 G/1

**LES MEDICAMENTS GENERIQUES  
ET  
LE DROIT DE SUBSTITUTION**

**THESE**

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

présentée et soutenue publiquement le : Lundi 1<sup>er</sup> Octobre 2001

PAR

. Florence, CECCHI

. Née le 13 Décembre 1975 à Bergerac

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD..... Président

Monsieur Francis COMBY, Maître de Conférences..... Juge

Monsieur Michel DEYSSON, Pharmacien Conseil..... Juge

Madame Voahirana RATSIMBAZAFY, Praticien Hospitalier..... Juge

A mes parents,

Je les remercie pour leur patience, leur disponibilité, leur soutien et leur amour qu'ils m'ont manifesté tout au long de mes études.

Cet ouvrage est un peu votre récompense.

A ma grand-mère,

Je la remercie de m'avoir encouragée durant toutes ces années.

A ma sœur et à Thomas,

Pour leurs précieux conseils en informatique.

A Joël,

Pour sa patience et la confiance qu'il me porte.

A mes amis de Bergerac, Limoges, je les remercie pour leur amitié et leur soutien.

Au Président de Thèse, Monsieur BUXERAUD Jacques,

Professeur de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Ce fut un privilège de bénéficier de votre enseignement.

Veillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude.

Au Directeur de Thèse, Monsieur DEYSSON Michel,

Pharmacien conseil à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie.

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de siéger dans ce jury, et de vous être intéressé à ce travail.

Je vous remercie pour votre sympathie et pour votre disponibilité apportées au cours de cette étude.

Veillez accepter l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Au Juge de Thèse,

Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences en Chimie Organique et Chimie Thérapeutique

C'est avec beaucoup de plaisir que je vous compte parmi les membres de ce jury.

Veillez recevoir l'expression de mon profond respect.

Au Juge de Thèse,

Madame RATSIMBAZAFY Voahirana, Praticien hospitalier

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements.

A tout le corps enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges,

je lui suis reconnaissante pour tout le savoir qu'il m'a permis d'acquérir au cours de mes études.

Remerciements également, pour leurs assistances,  
à Madame LEROUX, Présidente des Pharmaciens du département de la Dordogne et Madame  
DIDIER, délégué communication IMS Health.

**UNIVERSITE DE LIMOGES**  
**FACULTE DE PHARMACIE**

<b><u>DOYEN DE LA FACULTE :</u></b>	Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
<b><u>ASSESEURS :</u></b>	Monsieur le Professeur CHULIA Dominique Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences
<b><u>PROFESSEURS :</u></b>	
<b>BENEYTOUT Jean-Louis</b>	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BOSGIRAUD Claudine</b>	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
<b>BROSSARD Claude</b>	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD Jacques</b>	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT Philippe</b>	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CHULIA Albert</b>	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA Dominique</b>	PHARMACOTECHNIE
<b>DELAGE Christiane</b>	CHIMIE GENERALE et MINERALE
<b>DREYFUSS Gilles</b>	PARASITOLOGIE
<b>DUROUX Jean-Luc</b>	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
<b>GHESTEM Axel</b>	BOTANIQUE et CRYPTOLOGIE
<b>HABRIOUX Gérard</b>	BIOCHIMIE-BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LACHATRE Gérard</b>	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH Christian</b>	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
<b>LOUDART Nicole</b>	PHARMACODYNAMIE
<b>LAGORCE Jean-François</b>	MAITRE DE CONFERENCES CHIMIE-ORGANIQUE et CHIMIE-THERAPEUTIQUE
<b>COMBY Francis</b>	MAITRE DE CONFERENCES CHIMIE-ORGANIQUE et CHIMIE-THERAPEUTIQUE

**SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE-CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :**

**POMMARET Maryse**

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	P 10
CHAPITRE I : LES MEDICAMENTS GENERIQUES	P 13
<b>I- 1 ORIGINE ET DEFINITION</b>	<b>p 14</b>
I- 1.1 ORIGINE DE L'APPELLATION « GENERIQUE »	P 14
I- 1.2 DÉFINITION DU MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE	P 15
I- 1.3 DÉNOMINATION	P 16
<b>I- 2 LE « REPERTOIRE DES MEDICAMENTS GENERIQUES »</b>	<b>P 18</b>
I- 2.1 L'INSCRIPTION AU RÉPERTOIRE	P 18
I- 2.2 LA PRÉSENTATION DU RÉPERTOIRE	P 18
<b>I- 3 LE GUIDE DE LA CAISSE NATIONALE D'ASSURANCE MALADIE</b>	<b>P 20</b>
<b>I- 4 LES PARTICULARITES D'ENREGISTREMENT</b>	<b>P 22</b>
I- 4.1 UN DOSSIER D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ALLÉGÉ	P 23
I- 4.2 BIODISPONIBILITÉ ET BIOÉQUIVALENCE	P 25
I- 4.2.1 Réalisation de l'étude	p 25
I- 4.2.2 Conditions d'exonération des études de biodisponibilité	p 27
<b>I- 5 LA COMMERCIALISATION</b>	<b>p 30</b>
I- 5.1 LA POSITION DE LA COMMISSION DE TRANSPARENCE	P 30
I- 5.2 UNE ABSENCE D'AMÉLIORATION DU SERVICE MÉDICAL RENDU	P 32
I- 5.2 LA FIXATION DU PRIX DU GÉNÉRIQUE	P 33
I- 5.2.1 Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS)	p 33
I- 5.2.2 Le dossier économique et la fixation de prix	p 34
<b>I-6 LA SITUATION DES GENERIQUES AU REGARD DES DROITS DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE</b>	<b>P 36</b>
I-6.1 LE BREVET	P 36
I-6.2 LE CERTIFICAT COMPLÉMENTAIRE DE PROTECTION OU CCP	P 36
I-6.3 LA CONCURRENCE AVEC LES GÉNÉRIQUES EST RETARDÉE	P 37
I-6.4 UNE EXTENSION DU BREVETABLE	P 38

<b>CHAPITRE II : LE DROIT DE SUBSTITUTION</b>	<b>P 39</b>
<b>II- 1 LA LOI, RIEN QUE LA LOI</b>	<b>P 40</b>
II- 1.1. MODIFICATIONS DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE	P 42
II- 1.2 MODIFICATIONS DU CODE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE	P 44
II- 1.3 MODIFICATIONS DU CODE DE LA SÉCURITÉ SOCIALE	P 45
<b>II.2 LES ANNEXES AU DROIT DE SUBSTITUTION</b>	<b>P 48</b>
<b>II.2.1 LA RÉMUNÉRATION DU PHARMACIEN</b>	<b>P 48</b>
II.2.1.1 Les remises	p 48
II.2.1.2 La marge des médicaments remboursables	p 49
<b>II.2.2 EXTENSION DE LA « LOI ANTI-CADEAU »</b>	<b>P 53</b>
II.2.2.1 Le principe	p 53
II.2.2.1 Condamnation en cas d'infraction à l'article L. 365-1 du Code de la Santé Publique	p 55
<b>CHAPITRE III : LES CONSEQUENCES DU DROIT DE SUBSTITUTION</b>	<b>p56</b>
<b>III- 1 POUR LE PHARMACIEN DISPENSATEUR</b>	<b>P 57</b>
III- 1.1 DIFFICULTÉS SOULEVÉES PAR L'EXÉCUTION DU DROIT DE SUBSTITUTION	P 57
III- 1.2 GESTION DE LA SUBSTITUTION À L'OFFICINE	P 61
III.1.2.1 Lors de la délivrance	p 61
III.1.2.2 Une rationalisation de la gestion des stocks	p 68
III.1.2.3 Une amélioration de la marge	p 71
III.1.2.4 Les fournisseurs	p 74
<b>III- 2 POUR LE MEDECIN PRESCRIPTEUR</b>	<b>P 76</b>
III- 2.1 LES MÉDECINS PARTAGÉS	P 76
III- 2.3 LES MÉDECINS RÉFÉRENTS	P 78
III- 2.2 L'IMPLICATION AU QUOTIDIEN	P 79
III.2.2.1 Prescription et responsabilité	p 79
III.2.2.3 La prescription en Dénomination Commune Internationale	p 79
<b>III- 3 POUR LE PATIENT</b>	<b>P 81</b>

<b>III- 4 POUR LES ENTREPRISES</b>	<b>P 83</b>
III- 4.1 UN PEU D'HISTOIRE...	P 83
III- 4.2 LA POLITIQUE COMMERCIALE	P 87
III.4.2.1 Action vers les pharmaciens	p 87
III.4.2.2 Action vers les médecins	p 88
III.4.2.3 Action vers les patients	p 88
<b>CHAPITRE IV : BILAN DU DROIT DE SUBSTITUTION</b>	<b>p 90</b>
<b>IV-1 PRESENTATION DU MARCHE DES GENERIQUES</b>	<b>P 91</b>
<b>IV- 2 LES RESULTATS</b>	<b>P 95</b>
IV- 2.1 DE L'OBJECTIF DE SUBSTITUTION	P 96
IV.2.1 LES ÉCONOMIES RÉALISÉES PAR L'ASSURANCE MALADIE	P 100
<b>IV- 3 ET L'AVENIR POUR L'OFFICINAL</b>	<b>P 102</b>
IV- 3.1 PREMIÈRE POSSIBILITÉ : UNE BAISSÉ GÉNÉRALE DES PRIX	P 103
IV- 3.2 AUTRE ÉVENTUALITÉ : UNE BAISSÉ DU FORFAIT À LA BOÎTE	P 103
IV- 3.3 TROISIÈME ALTERNATIVE	P 104
IV- 3.4 QUATRIÈME POSSIBILITÉ : L'AUTORISATION DE PRESCRIPTION EN DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE	P 104
IV- 3.5 DERNIÈRE POSSIBILITÉ	P 105
<b>CONCLUSION</b>	<b>p 107</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>p 109</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>p 115</b>

## **ANNEXES**

**Annexe 1 : Protocole d'accord Etat-Officine du 24 Septembre 1998**

**Annexe 2 : Loi de financement de la Sécurité sociale pour 1999**

**Annexe 3 : Arrêté de marge du 28 avril 1999**

**Abréviations**

## **INTRODUCTION**

L'émergence des médicaments génériques sur le marché repose bien sur l'avantage économique qu'ils représentent pour les organismes payeurs.

En 1904, le Conseil d'Administration de la Caisse d'Assurance Maladie de Strasbourg invitait : « les médecins à prescrire le médicament le moins cher lorsqu'il existe un médicament breveté et un médicament identique sans brevet ».

Avec l'augmentation des dépenses de santé de ces vingt dernières années, liées à la montée du chômage, au vieillissement de la population, au développement des pathologies lourdes (Sida, maladie d'Alzheimer..) et aux exigences des « consommateurs de soins », le déficit de la branche maladie a culminé à 66 milliards de Francs en 1995. Il était donc important de trouver des solutions.

Des mesures restrictives (ordonnance du gouvernement Juppé) ont donc été mises en application. Les médicaments qui représentent en 1997, 63 milliards des dépenses ambulatoires ( soit 62% du total des prescriptions ou 4,9% du budget du Régime Général) n'ont pas échappé à ces mesures. Et c'est dans ce contexte, que la solution générique est née. Le principe étant de soigner de la même manière mais à plus faible prix.

Mais pour développer les génériques, des mesures incitatives auprès des différents acteurs de santé ont du se mettre en place.

Au niveau de leur prescription, les médecins étaient plutôt indécis. Alors le gouvernement s'est tourné vers les pharmaciens pour développer ce marché et il leur a accordé le droit de substitution.

Et c'est bien cela qui va faire réagir les médecins. Prescripteurs, syndicats de médecins se sont exprimés parfois violemment à ce sujet.

Pour mieux comprendre, nous nous pencherons dans un premier temps sur le médicament générique, sa condition d'existence et son environnement industriel.

Puis nous détaillerons le droit de substitution avec les modifications réglementaires qui en ont découlées.

Ensuite nous aborderons les conséquences de ce droit de substitution.

Et enfin, nous dresserons un bilan et verrons l'avenir des médicaments génériques en France.

## **I- LES MEDICAMENTS GENERIQUES**

## I- 1 ORIGINE ET DEFINITION

### I- 1.1 Origine de l'appellation « GÉNÉRIQUE »

Le mot « générique » recouvre toute une catégorie d'individus, de produits, d'espèces animales, présentant des caractères communs mais en aucun cas ne convient à un individu, à un produit, à un animal particulier.

Il correspond donc à un élément d'ensemble pris dans sa forme générale.

C'est aux Américains que nous devons l'application de ce terme au secteur pharmaceutique.

Suite à la tragédie de la Thalidomide, médicament reconnu tératogène, la procédure de mise sur le marché américain de médicaments fut rendue plus rigoureuse. En 1962 des essais d'efficacité devinrent obligatoires. Ainsi tous les médicaments commercialisés entre 1938 et 1962 durent montrer leur efficacité.

La commission DESI ( Drug Efficacy and Safety Investigation), chargée de ce contrôle, classa quelques 3500 médicaments en quatre catégories :

- catégorie 1 : les produits sont efficaces.
- catégorie 2 : les produits sont probablement efficaces.
- catégorie 3 : les produits ont la probabilité d'être efficaces.
- catégorie 4 : les produits sont inefficaces.

Seuls les produits de catégorie 1, reconnus comme « efficaces » firent l'objet d'une monographie publiée au Federal Register (Journal Officiel américain). Les « Generic Drugs » étaient nées. Ont donc été initialement appelés « Generic Drugs » les produits mis en circulation entre 1938 et 1962 et qui possédaient une N.D.A. (New Drug Application) équivalente à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) qui garantissait leur efficacité.

Ces produits anciens, reconnus efficaces mais dont le brevet était tombé, pouvaient donc, dès lors, être copiés.

La définition des « Generics Drugs » a ensuite évolué et ont été regroupés sous ce terme les médicaments commercialisés entre 1938 et 1962, les copies de ces médicaments et les copies de médicament commercialisées après 1962.

En 1983, la Commission de la Concurrence définissait le générique comme « *toute copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles notamment par la chute des brevets dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection* ».

Sont donc appelés « génériques » les copies de médicaments dont les brevets ont expirés.(59)

### **I- 1.2 Définition du médicament générique**

C'est l'ordonnance du 24 avril 1996 relative à la médecine de ville qui a introduit dans le droit français la première définition du médicament générique. Auparavant, le Code de la Santé Publique (article R.5133-1) reprenait la notion, proche, de « *médicament essentiellement similaire* » issue de la réglementation européenne (directive n°87/21) sur la délivrance des autorisations de mise sur le marché. Les médicaments essentiellement similaires sont des médicaments qui ont obtenu une AMM par une procédure allégée fondée sur une copie du dossier du médicament princeps . La qualification de « générique » était néanmoins utilisée par la Commission de Transparence.(60)

Le nouvel article L.5121-1 (JO n°143 du 22 juin 2000) du Code de la Santé Publique donne désormais une définition précise des médicaments génériques :

*« On entend par, spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de*

*biodisponibilité appropriées. La spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique. Pour l'application du présent article, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. »*

Il y a donc trois pré requis :

- ◆ Même composition qualitative et quantitative en principes actifs.
- ◆ Même forme pharmaceutique que le médicament princeps.
- ◆ Bioéquivalence au médicament princeps.

A ce texte il faut apporter la définition de la biodisponibilité et de la bioéquivalence de l'article R.5143-9 du CSP:

✓ la biodisponibilité : *« vitesse et intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action »*

✓ la bioéquivalence : *« équivalence des biodisponibilités ».*

Tout cela rejoint l'interprétation du « médicament essentiellement similaire » où la bioéquivalence joue un rôle très important.

### **I- 1.3 Dénomination**

Une spécialité pharmaceutique possède toujours au moins deux noms, une dénomination commune internationale (DCI), conférée par l'OMS, et un nom de marque dit de fantaisie choisi par le laboratoire. Ce dernier pouvant différer d'un pays à l'autre pour la même spécialité.

Pour les génériques, la commercialisation s'effectue :

- Soit sous la DCI, toujours accompagnée du nom de laboratoire (on parle alors de « *unbranded generic* » ou « *commodity generic* »).
- Soit sous un nom de fantaisie différent de celui du médicament princeps (on parle alors de « *branded generic* » ou « générique de marque »).

La distinction entre ces deux catégories est purement d'ordre économique. Le générique de marque fait l'objet d'une commercialisation et d'une promotion spécifique identique à celle d'un produit ordinaire. Tandis que le générique sous DCI aura sa promotion plutôt axée sur le nom du laboratoire, la qualité de fabrication.

Aujourd'hui, au sein des génériques, les DCI sont en train de prendre une part importante : en janvier 2000, les génériques commercialisés sous des noms de fantaisie représentaient 60% des produits en vente contre moins de 40% en avril 2001.(51) Ce phénomène ira en s'accroissant. Le marché est tourné vers le nom de fantaisie.

Lors de cette année 2001, on a pu constater que le laboratoire IREX (laboratoire génériqueur, leader sur le marché français des génériques de marque, grâce notamment aux ventes de son produit phare DiAlgirex) changeait son fusil d'épaule et s'est rallié à une politique de DCI.(40) Ainsi, les dernières spécialités mises sur le marché se nommaient Baclofène Irex, Ceftriaxone Irex et Alprazolam Irex.

Ainsi selon l'article L.162-17-1 du Code de la Sécurité Sociale, ne peuvent pas être inscrites au Répertoire de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), et donc substituées, les spécialités génériques dont le nom commercial ne serait pas constitué soit par la DCI assortie d'une marque ou du nom du fabricant, soit par une dénomination de fantaisie suivie d'un suffixe spécifique identifiant la nature générique du produit. L'arrêté du

13 mars 1997 précise qu'il s'agit du suffixe « Gé ». Ainsi le caractère générique est bien signalé à l'attention de tous les professionnels de santé.(53)

## **I- 2 LE « REPERTOIRE DES MEDICAMENTS GENERIQUES »**

### **I- 2.1 L'inscription au répertoire**

Un décret en Conseil d'Etat de mars 1997 précise que seule l'AFSSAPS est habilitée à délivrer le label « générique ». Après avis de la commission du médicament précitée à l'article R.5140 du CSP, le directeur de l'AFSSAPS décide de la bioéquivalence et de la biodisponibilité du produit.

Le répertoire des génériques indique pour chaque spécialité :

- sa dénomination au sens de l'article R.5000 du CSP (nom de fantaisie, dénomination commune ou scientifique assortie d'une marque ou du nom du fabricant).
- le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et, s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou organisme exploitant la spécialité.(57)

### **I- 2.2 La présentation du répertoire**

La présentation du répertoire a été modifiée en juin 1999. Désormais le répertoire présente les spécialités génériques et leur spécialité de référence par groupe générique, en précisant :

- leur dosage ;
- leur forme pharmaceutique ;
- les excipients à effet notoire des spécialités qui en contiennent.

Son rythme de parution est environ de deux fois par an.

Ce « répertoire des génériques » garantit à l'utilisateur que ces médicaments sont rigoureusement identiques, et est seul opposable en terme de substitution.

La spécialité de référence ne peut figurer au répertoire que si elle bénéficie d'une AMM obtenue grâce à un dossier pharmaceutique, pharmacologique, toxicologique et clinique complet et si elle est ou a été commercialisée en France.

Depuis la décision du directeur de l'AFSSAPS en date du 7 décembre 1999, la spécialité de référence est identifiée par la lettre « R » et ses génériques le sont par la lettre « G ».

A chaque groupe générique, est attaché :

- un principe actif, désigné par sa DCI et réparti éventuellement par les différents dosages de la spécialité princeps ;
- une voie d'administration.

La liste des groupes génériques publiée au Journal Officiel est en constante évolution. De nouveaux groupes apparaissent selon les décisions de l'AFSSAPS.

### Différentes éditions du Répertoire des Médicaments Génériques

Date de parution du répertoire	Nombre de groupe générique	Nombre de spécialités génériques
12 Mai 1999 (JO du 03/06/97)	19	117
23 Juin 1998 (JO du 07/07/98)	82	459
17 Mai 1999 (JO du 12/06/99)		
28 Juillet 1999 (JO du 29/08/99)	93	
7 Décembre 1999 (JO du 16/01/00)	89	
28 Avril 2000 (JO du 20/06/00)	98	872
20 Novembre 2000 (JO du 13/01/00)	104	971
27 Avril 2001 (JO du 21/06/01)	105	

### I- 3 LE GUIDE DE LA CAISSE NATIONALE D'ASSURANCE MALADIE

La CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés), concernée par le remboursement des génériques, a eu l'idée, en 1997, de mettre au point un « Guide des équivalents thérapeutiques ». Ce guide mis à la disposition des prescripteurs option médecins référents, propose au sein d'une même DCI une liste des médicaments selon leur coût par unité de prise.

La présentation du guide se fait par classes anatomiques (Voies digestives, dermatologie..), puis par classes thérapeutiques, à l'intérieur desquelles sont individualisés les principes actifs. Ceux-ci apparaissent ensuite en DCI, avec les autres spécialités considérées comme équivalents thérapeutiques. Identifiés par leur code CIP (code Club Inter Pharmaceutique, fait de 7 chiffres, permettant la gestion des articles pharmaceutiques), ils sont regroupés par voie d'administration, dosage et conditionnement.

- La spécialité la plus vendue sert de comparateur économique, elle est présentée en caractères de couleur bleue.
- Suivent toutes les autres spécialités dans cette DCI, génériques ou non, avec leur prix respectif. Elles sont classées par ordre décroissant par rapport à leur écart de prix avec le comparateur économique.
- Les spécialités de prix nettement inférieur au prix du comparateur économique sont surlignés en vert.

De plus, le guide ne reprend pas que la définition du générique comme base du classement, il l'élargit aux équivalents thérapeutiques. Qui ont la définition suivante :

« L'équivalent thérapeutique est un groupe qui rassemble des spécialités pharmaceutiques remboursables ayant la même fraction thérapeutique, de même DCI, de même dosage par unités de prise. Le groupe dit « équivalent thérapeutique » peut donc renfermer des formes pharmaceutiques différentes, des dosages différents, mais de même voie d'administration, à condition qu'elles fournissent à l'organisme la même quantité par unité de prise. » La notion d'équivalence s'appuie sur le document «Fiches de transparence 1999», ainsi que sur les avis de la commission de transparence qui depuis août 1996 sont publiés au BOMAS (Bulletin officiel du ministère des affaires sociales).

### Exemple de classement du guide

#### VOIES DIGESTIVES ET MÉTABOLISME .....

Code identifiant	Nom commercial	Présentation	Prix	Prix unitaire	Ecart de prix (%)	Généraliste Répertoire Agence
<b>TRAITEMENT DE L'ULCÈRE PEPTIQUE</b>						
<b>CIMETIDINE (Taux : 65 %)</b>						
▶ Voie injectable						
➔ 3218596	TAGAMET 200 mg/2 ml	10 amp. IM/IV	39,30	3,93		R
↔ 2450620	CIMETIDINE G. GAM 200 mg/2 ml	10 amp. IM/IV	31,50	3,15	-17,83	G
▶ Voie orale						
➔ 3300688	TAGAMET 200 mg	60 comp. eff.	128,90	2,15		RI
↔ 3267342	CIMETIDINE G. GAM 200 mg	50 comp.	78,90	1,58	-26,43	G
↔ 1397693	CIMETIDINE MERCK 200 mg	50 comp.	81,20	1,62	-24,33	G
↔ 2067972	CIMETIDINE RFG 200 mg	50 comp.	81,20	1,62	-24,33	G
↔ 3522466	CIMETIDINE G. GAM 200 mg	30 comp.	50,10	1,67	-22,73	G
↔ 3435912	CIMETIDINE GNR 200 mg	50 comp.	50,10	1,67	-22,33	G
↔ 2485961	CIMETIDINE MERCK 200 mg	40 comp. eff.	101,40	1,62	-21,33	G
3210554	TAGAMET 200 mg	50 comp.	103,00	2,06	-4,10	R
➔ 3257685	TAGAMET 400 mg	30 comp.	136,90	4,56		R
↔ 3467335	CIMETIDINE G. GAM 400 mg	30 comp.	104,90	3,50	-24,37	G
↔ 3387895	CIMETIDINE GNR 400 mg	30 comp. séc.	107,40	3,58	-21,48	G
↔ 3327102	CIMETIDINE MERCK 400 mg	30 comp.	107,40	3,58	-21,40	G
↔ 3626300	CIMETIDINE RFG 400 mg	30 comp.	107,70	3,59	-21,33	G
➔ 3284529	TAGAMET 800 mg	15 comp. eff.	155,10	10,34		RI
↔ 3487363	CIMETIDINE G. GAM 800 mg	15 comp.	104,60	6,97	-22,38	G
↔ 3387304	CIMETIDINE GNR 800 mg	15 comp. séc.	107,40	7,16	-20,75	G
↔ 3416474	CIMETIDINE MERCK 800 mg	15 comp.	107,40	7,16	-20,75	G
↔ 3406317	CIMETIDINE RFG 800 mg	15 comp. séc.	107,40	7,16	-20,75	G
↔ 3406323	CIMETIDINE RFG 800 mg	15 comp. eff.	121,90	8,13	-21,41	G
3279988	TAGAMET 800 mg	15 comp. séc.	136,60	9,11	-11,93	R

Ce guide est différent du répertoire de l'AFSSAPS.

En premier lieu, leurs finalités sont distinctes. Le répertoire s'adresse aux pratiquants de la substitution tandis que le guide est réservé aux prescripteurs options médecins référents. Dans le répertoire, pour identifier la spécialité de référence, on emploie le sigle « R » et la spécialité générique le sigle « G ». Les médicaments équivalents sont eux identifiés par les sigles E et CE : « CE » correspond au comparateur économique et « E » aux spécialités présentant le caractère d'équivalent thérapeutique.

D'une manière générale, lorsqu'il y a plusieurs présentations concurrentes, un mécanisme de calcul simple permet de déterminer une zone d'inclusion comprise entre 2 bornes :

- La borne basse reprenant le pourcentage le plus élevé d'écart entre les prix d'un des produits et le produit comparateur ;
- Et une autre borne (haute) représentée par ce même pourcentage que l'on multiplie par 0,7.

Le guide est mis à jour tous les trimestres.(14)

#### **I- 4 LES PARTICULARITES D'ENREGISTREMENT**

Tout médicament à l'usage de la médecine humaine doit, pour sa commercialisation sur le territoire français, avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ayant été délivrée, soit par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, soit par l'Agence européenne d'évaluation du médicament.

L'AMM est une obligation juridique, dont les dispositions figurent à l'article L.5121-8 :

*« Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement (...)doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit, en gros ou*

*au détail, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ».*

Le demandeur d'AMM dépose un dossier auprès de l'AFSSAPS, dossier comportant tous les essais et les connaissances recueillis sur le médicament. Après instruction de la demande, le directeur de l'AFSSAPS prend la décision de l'octroi ou non de l'AMM.

Parfois ce dossier peut être « allégé ».

#### **I- 4.1 Un dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché allégé**

La France a adopté le 6 mai 1988 un décret qui reprend les dispositions de la directive européenne n°87/21/CEE relative aux autorisations de mise sur le marché (AMM) de copies de spécialités pharmaceutiques. Ce décret définit le cas des spécialités génériques décrites sous le terme de « spécialités essentiellement similaires » : *« Une spécialité est considérée essentiellement similaire si elle a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et si, le cas échéant, la bioéquivalence entre les deux spécialités a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité »* (article R.5133-1 du Code de la santé publique).

A condition que la spécialité princeps ait été enregistrée dans un état de la CEE depuis au moins 10 ans, le fabricant de génériques peut bénéficier d'un allègement du dossier de demande d'AMM. Dans ce cas, le demandeur est dispensé de fournir les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques, essais longs et coûteux. Le dossier comprend, pour l'essentiel, le dossier pharmaceutique.(4)

On distingue trois types d'enregistrement qu'un médicament générique peut solliciter.

- Enregistrement à partir du dossier du médicament princeps : le demandeur à l'autorisation du premier titulaire pour faire référence au dossier du médicament

princeps (cas des « copies-copies » ou « AMM bis » observées également en co-marketing. (Le co-marketing est un procédé consistant à lancer une molécule sous deux noms différents par deux entreprises différentes (*ranitidine* :Raniplex® et Azantac®). )

- Enregistrement à partir d'un dossier bibliographique pour les médicaments dont les constituants sont connus et dont l'usage est bien établi. Il faut alors verser en complément au dossier allégé un dossier bibliographique pour les parties toxicopharmacologique et clinique.
- Enregistrement à partir d'une molécule bioéquivalente pour les médicaments similaires à un médicament enregistré depuis dix ans en France (six ans pour la directive européenne 87/21/CEE) et présent sur le marché.(17)

La première disposition est peu utilisée car nécessite l'accord du titulaire d'AMM de la spécialité de référence. Cependant les laboratoires détenteurs de l'AMM princeps fabriquent eux aussi leurs propres génériques, protégeant ainsi leurs parts de marché.

La deuxième disposition est peu employée. Il existe une difficulté majeure relative à la composition du dossier : lorsque le demandeur fait référence à la littérature scientifique, il peut être dans l'impossibilité de trouver des publications relatives à certains essais toxicologiques, le laboratoire à l'origine de la molécule ayant refusé de diffuser le résultat de ses travaux. Dans ce cas, le fabricant des produits génériques sera dans l'obligation de faire pour son compte les essais de toxicologie, ce qui représente un coût financier pouvant être important. Or obtenir ou réaliser un dossier le moins cher est un facteur essentiel.

La dernière disposition est la plus utilisée. Le fabricant de génériques développe seul le dossier et fait référence à la bibliographie et aux essais de biodisponibilité, sans nécessiter l'autorisation du laboratoire à l'origine de la molécule.

Il n'est pas rare de voir se développer des AMM *bis*.

Le laboratoire propriétaire de l'AMM initiale copie son produit pour demander une « AMM *bis* » dont il deviendra le titulaire avant l'expiration du brevet. Le titulaire d'une AMM a toute capacité pour en obtenir une copie et ainsi rester leader de son produit.(11)

#### **I- 4.2 Biodisponibilité et bioéquivalence**

La biodisponibilité ou disponibilité physiologique est un paramètre spécifique d'une forme pharmaceutique.

L'évaluation de celle-ci doit être entreprise dans tous les cas où elle s'impose, en outre :

- si cela s'avère nécessaire pour démontrer la bioéquivalence pour les spécialités mentionnées à l'article R.5133-1 du Code de la Santé publique.
- pour démontrer la bioéquivalence, pour les spécialités génériques définies à l'article L.5121-1 du Code la Santé Publique, sauf exonération dans les cas prévus par le décret.

Les médicaments génériques doivent être approuvés par les autorités d'enregistrement en Europe, avant d'être commercialisés. Les médicaments pour lesquels une bioéquivalence avec la spécialité originale est démontrée sont considérés comme équivalents thérapeutiques et reçoivent l'indice « A ».

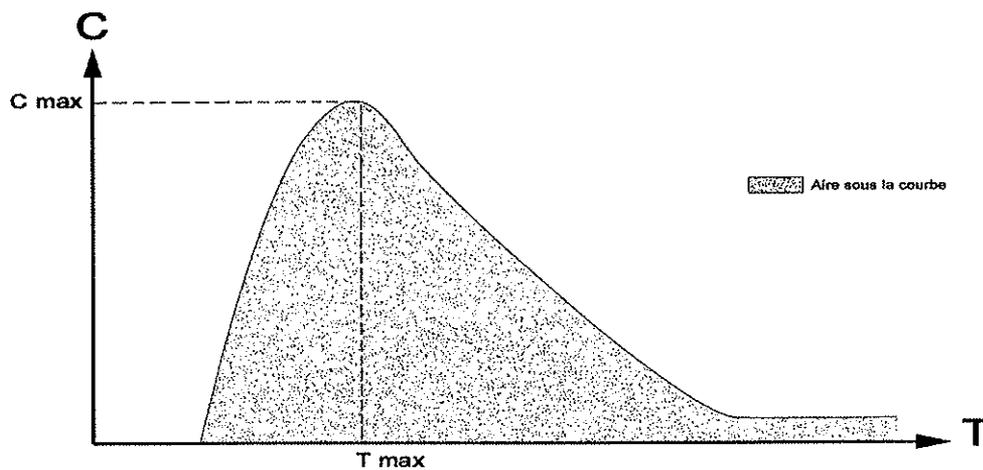
##### **I- 4.2.1 Réalisation de l'étude**

L'étude de biodisponibilité relative d'un principe actif déjà connu dont on veut réaliser un générique doit être effectuée sur le produit original servant de référence .

Les études reposent sur un essai clinique ouvert croisé et randomisé, réalisé chez des sujets volontaires sains, à jeun et divisés en deux sous-groupes égaux. On leur administre le médicament concerné et celui de référence alternativement.(8)

Après chaque administration, sont réalisés des prélèvements sanguins ( 15 à 20 sur une période de 4 jours) afin d'encadrer le pic de concentration maximale.

Le dosage de ces prélèvements donne la courbe de concentration plasmatique du principe actif en fonction du temps.



La courbe permet de définir les valeurs pharmacocinétiques suivantes :

- Cmax : concentration maximale du principe actif dans le plasma.
- Tmax : temps nécessaire pour parvenir à la Cmax.
- ASC (aire sous la courbe) : représente la dose totale qui atteint la circulation générale.(4)

Ainsi un médicament est bioéquivalent au produit de référence si les courbes de concentration plasmatique en fonction du temps sont superposables ou ne présentent pas de différences statistiquement significatives. En général, les valeurs moyennes d'ASC varient d'environ 3% l'une par rapport à l'autre.

Les spécialités seront alors dites similaires, et peuvent même être identiques si la composition en excipients est la même.

#### I- 4.2.2 Conditions d'exonération des études de biodisponibilité

Elles sont formulées dans l'article R.5143-9 du Code de la Santé Publique.

Le directeur général de l'AFSSAPS peut exonérer des études de biodisponibilité chez l'homme, une spécialité dont il est prouvé qu'elle satisfait à l'un ou l'autre des critères suivants :

*« a) Son dossier est une simple duplication du dossier d'AMM de la spécialité de référence et l'établissement pharmaceutique de fabrication, les procédés de fabrication et l'origine du principe actif sont les mêmes que ceux de la spécialité de référence ; »*

Cependant l'essai serait indispensable en cas de modification de l'un de ces paramètres

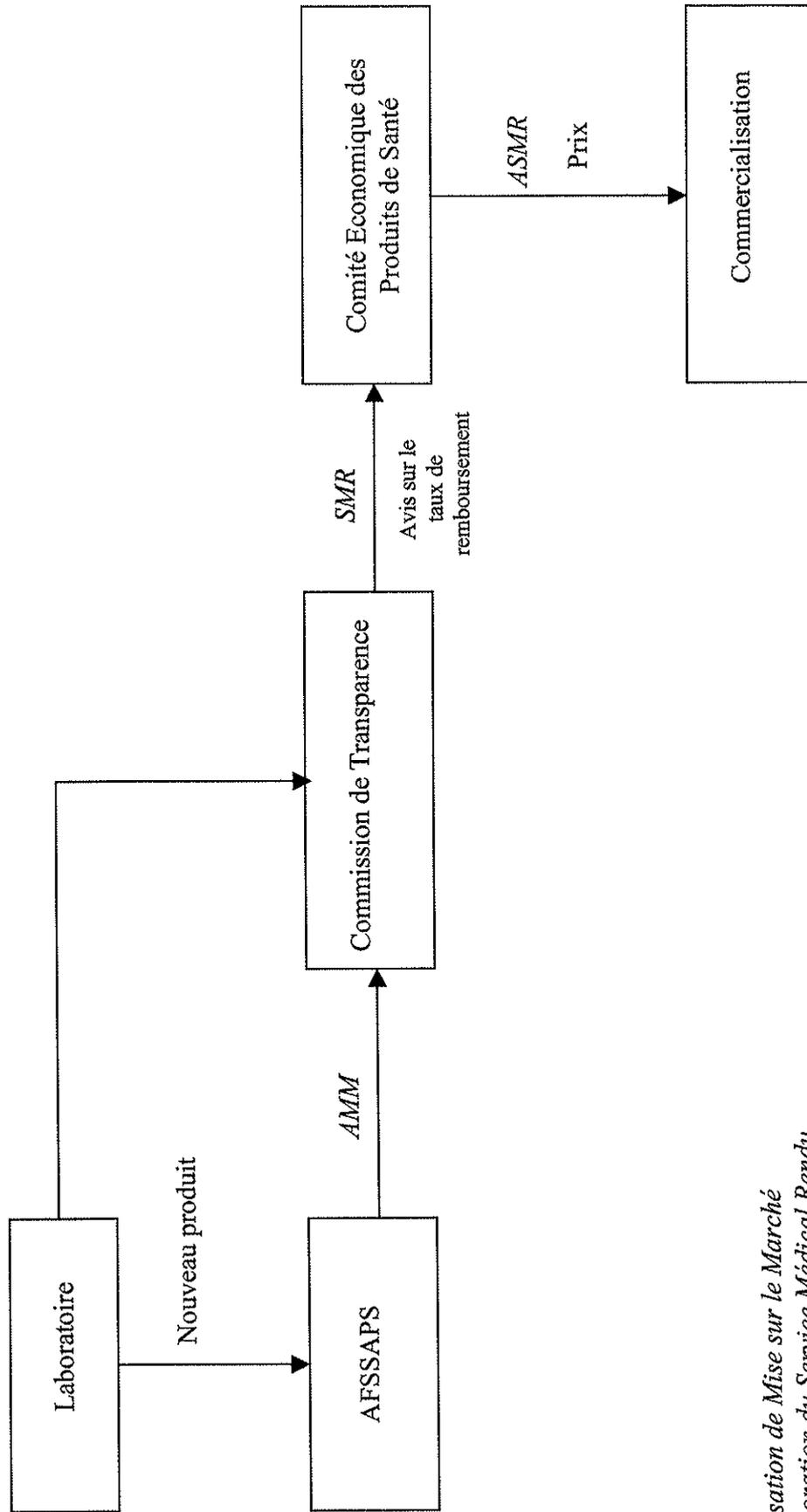
*« b) Soit sa biodisponibilité, compte tenu de sa forme pharmaceutique et de son mode d'administration , n'est pas susceptible de différer de celle de la spécialité de référence , soit son principe actif, au regard notamment de sa toxicité ou d'exigence spécifiques de concentrations plasmatiques, n'est pas susceptible d'entraîner des différences significatives en termes d'efficacité thérapeutique ou d'effets indésirables ; (...).*

*La décision d'exonération mentionnée à l'alinéa précédent est prise après avis de la commission prévue à l'article R5140. ».*

Dans de nombreux cas, les études de bioéquivalence ne seront pas nécessaires. Une étude de dissolution in vitro, montrant que le principe actif est libéré de façon identique à celle du produit princeps suffira.

La décision d'exonération est prise par le directeur de l'AFSSAPS après avis de la commission d'AMM prévue à l'article R.5140, compétente en matière de génériques.

## La mise sur le marché d'un produit soumis au remboursement.



*AMM : Autorisation de Mise sur le Marché*

*ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu*

## I- 5 LA COMMERCIALISATION

Après obtention de l'AMM, pour être remboursés aux assurés sociaux, les médicaments doivent être inscrits sur une liste positive<sup>1</sup>. L'inscription d'une spécialité sur la liste nécessite l'avis favorable de la Commission de Transparence ; le prix de vente au public, qui est aussi celui sur lequel les organismes calculent leur participation, est fixé par le Comité Economique des Produits de Santé.

### I- 5.1 La position de la Commission de Transparence

Un avis favorable de la Commission est nécessaire pour l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. Pour cela la Commission devra juger le médicament selon son service médical rendu (SMR), son intérêt thérapeutique, son utilité et le bénéfice qu'il peut apporter par rapport aux autres stratégies thérapeutiques utilisées dans la même indication.

Les critères d'inscription sont donnés par l'article R.163-3 du Code de la Sécurité Sociale :

*« Ne peuvent être inscrits sur la liste prévue à l'article R.163-2, après avis de la commission prévue à l'article R.163-9, que les médicaments pour lesquels il est démontré qu'ils apportent :*

*\*Soit une amélioration du service médical rendu en termes d'efficacité thérapeutique ou, le cas échéant, d'effet secondaire ;*

*\*Soit une économie dans le coût du traitement médicamenteux.*

*A efficacité ou économie comparable préférence est donnée aux médicaments qui résultent d'un effort de recherche du fabricant. »*

Ces éléments sont donc mesurés que de façon comparative au regard des produits existants. Les textes officiels précisent comment ceux-ci doivent être sélectionnés au sein de la classe thérapeutique de référence.

---

<sup>1</sup> Liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

Le nouveau produit doit être comparé avec le médicament « *venant en premier par le nombre de journées de traitement, avec le produit de cette classe le plus économique du point de vue du coût du traitement médicamenteux et avec le dernier produit inscrit dans la même classe.* »

(art. R.163-8 du CSS).(58)

L'Amélioration du service médical rendu tient compte de :

- Gravité de la pathologie à traiter
- Du rapport Bénéfice(s)/ Risque(s)
- Alternatives thérapeutiques existantes
- Place du Médicament dans la stratégie thérapeutique (article R.163-3 du CSS)

Une échelle d'ASMR comprenant cinq niveaux a été établie :

**I Progrès thérapeutique MAJEUR**

**II Amélioration importante par :**

- augmentation de l'efficacité thérapeutique
- réduction des effets indésirables

**III Amélioration modeste des éléments ci dessus**

**IV Amélioration mineure mais :**

- clinique ↗ acceptabilité
- ↗ commodité d'emploi
- ↗ observance
- constitue un complément de gamme
- moindre risque d'incompatibilités médicamenteuses

**V Absence d'amélioration**

### **I- 5.2 Une absence d'amélioration du Service Médical Rendu**

Les génériques ne pouvant pas apporter d'ASMR, seront classés au niveau V (sauf exceptions). Il suffit en l'occurrence que le coût du nouveau traitement soit inférieur à celui du produit de référence.

Ainsi lors d'une demande d'inscription d'un médicament générique sur la liste des spécialités des médicaments remboursables, le laboratoire doit déposer un dossier dit dossier de transparence. Celui-ci est légèrement différent de celui des nouvelles spécialités et il est donc plus simple.

Sont absents du dossier, l'évaluation de la population cible et le niveau d'amélioration du service médical rendu, ainsi que les données épidémiologiques, la stratégie thérapeutique, le rapport efficacité tolérance...toutes ces données sont brièvement citées car elles sont identiques à celles de la spécialité princeps et donc déjà évaluées par la Commission de la Transparence.(63)

Cette inscription doit être renouvelée tous les trois ans.

La seule cause de refus d'inscription d'une spécialité générique au remboursement est prévue par l'article R.163-4 du Code de la Sécurité Sociale. Ne sont pas remboursables :

*« les spécialités définies à l'article L.5121-16 du Code de la Santé Publique dont le nom commercial ne serait pas constitué soit par la dénomination commune assortie d'une marque ou du nom du fabricant, soit par une dénomination de fantaisie suivie d'un suffixe spécifique identifiant la nature du générique de la spécialité déterminée par arrêté des ministres chargés de la santé et de sécurité sociale. »*

Après avoir évalué le dossier, la Commission de la transparence rédige un avis qui sera transmis au comité économique des produits de santé.

## **I- 5.2 La fixation du prix du générique**

### **I- 5.2.1 Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS)**

Institutionnalisé par la loi du 28 mai 1996 (art. L.164-13-3 du Code de la Sécurité Sociale), le CEPS contribue à l'élaboration de la politique économique du médicament. Après avis de la Commission de la Transparence, il est chargé de rechercher un accord sur les prix des spécialités pour lesquelles les laboratoires pharmaceutiques, sollicitent l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.(61)

Le décret du 29 décembre 1999 a officialisé l'existence et le fonctionnement du CEPS. Le décret du 26 mars 2001 l'a modifié et désormais il est composé des membres suivants :

- ✓ Un président et deux vice-présidents nommés pour 3 ans.
- ✓ Des directeurs ou des représentants de plusieurs directions ministérielles (Direction Générale de la Santé, Direction de la Sécurité sociale, Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation, et de la Répression des Fraudes, du Ministère des Finances, et de la Direction des Stratégies Industrielles, du Ministère de l'Industrie.).
- ✓ Un représentant des organismes sociaux d'assurance maladie nommé conjointement par les directeurs de la Caisse nationale assurance maladie, de la Caisse d'assurance maladie maternité des travailleurs non salariés des professions non agricoles et la Caisse centrale de la mutualité sociale agricole.

Le CEPS est chargé d'assurer la coordination entre les différentes administrations concernées par la fixation des prix des médicaments et de servir d'interface entre l'Etat et les laboratoires.

Il propose un prix qui est fonction :

- de l'Amélioration du Service Médical Rendu

- des objectifs de volume de vente
- des actions de promotion et d'information
- des économies engendrées

#### I- 5.2.2 Le dossier économique et la fixation de prix

La partie économique du dossier de demande de remboursement est plus simple pour une spécialité générique. Ce dossier «économique» comporte toujours une fiche de renseignement économique présentant le laboratoire et le produit. Par contre, n'y figure plus la note d'intérêt économique justifiant le prix sollicité, le CEPS ne négociant plus avec l'industriel le choix du prix.

Il n'y a pas de règle précise en matière de prix de générique, seule une diminution de prix par rapport au prix du princeps entraîne l'acceptation du dossier. Le rapport Marmot<sup>1</sup> paru en 1996 est le seul texte y faisant référence.

En reprenant les termes de Jean Marmot :

« Nous avons fixé une règle qui consiste à retenir un prix initial à moins de 30% par rapport au produit princeps, sitôt passée la période de rodage durant laquelle l'écart pourrait être parfois limité à -20% ».(28)

Ensuite au Journal Officiel paraît :

- l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables et le taux de prise en charge.
- la détermination du prix.(58)

De ce fait, le système de remboursement des génériques ne s'appuie pas sur les mêmes critères que la spécialité princeps mais juste sur des paramètres économiques ( le médicament le plus prescrit au sein de la classe thérapeutique concernée, le plus économique du point de vue coût de traitement médicamenteux, et le dernier inscrit).

---

<sup>1</sup> Jean Marmot, directeur du la Comité Economique des Produits de Santé jusqu'en 1997

# Comparaison d'étapes entre un médicament innovant et un générique

INNOVANTS	GÉNÉRIQUES
<b>PROTECTION</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépôt de brevet</li> <li>• Dépôt de CCP (à compter du 1<sup>er</sup> AMM)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hors brevet</li> <li>• Hors CCP</li> </ul>
<b>DOSSIERS A DEPOSER POUR DEMANDE D'AMM</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Partie I :-Lettre -Projet : RCP Notice -Expertises</li> <li>• Partie II :Pharmaceutique et chimique</li> <li>• Partie III :Pharmacologie/Toxicologie</li> <li>• Partie IV : Clinique⇒démonstration</li> </ul> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;"><b>EFFICACITE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Partie I :-Lettre -Projet : RCP Notice -Expertises</li> <li>• Partie II :Pharmaceutique et chimique</li> <li>• Partie III : Bibliographie</li> <li>• Partie IV : Essais de biodisponibilité</li> </ul> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;"><b>BIOEQUIVALENCE</b></p>
<b>DENOMINATION</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marque (nom de fantaisie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DCI + nom du laboratoire</li> <li>• Marque (nom de fantaisie+<u>Gé</u>)</li> </ul>
<b>PRIX</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASMR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECONOMIE DU CTJ (coût traitement journalier)</li> </ul>

## **I-6 LA SITUATION DES GÉNÉRIQUES AU REGARD DES DROITS DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**

### **I-6.1 Le brevet**

Le brevet est un élément important de la propriété intellectuelle qui comprend, d'une part, la propriété industrielle et d'autre part, ce que l'on peut regrouper sous la notion de droit d'auteur.

En pratique, le brevet permet à un inventeur d'avoir le monopole d'exploitation de son invention pendant un temps déterminé.

Le 15 avril 1994, les accords de l'Organisation mondiale du commerce, comprenant un volet particulier sur les « aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce », rendent obligatoire pour tous les états signataires la mise en place de brevets, d'une durée de vingt ans, pour les produits et les procédés de fabrication.(20)

### **I-6.2 Le certificat complémentaire de protection ou CCP**

Jusqu' à aujourd'hui, en France, le brevet d'une molécule innovante permet une protection de 20 ans.

Cependant , la nécessité des efforts de recherche et de la mise au point des méthodes de production, mais aussi de la triple démonstration « qualité pharmaceutique, efficacité, innocuité » indispensable à l'autorisation de mise sur le marché rend particulière l'exploitation de la spécialité pharmaceutique.

Le temps nécessaire à la recherche et au développement d'un nouveau médicament varie de 8 à 12 ans, si bien que l'exploitation commerciale du médicament encore protégé n'est assurée que pour une période réduite.

Le bénéfice du monopole est donc réduit à une durée équivalente à la moitié de ce qui est prévu par le droit commun. Les industriels de la pharmacie ont donc revendiqué un

« rattrapage » de la durée effective de la protection de brevet. Conscients de l'enjeu que représente la recherche en matière de santé, les pouvoirs publics se sont penchés sur les possibilités d'octroyer une protection supplémentaire à ce brevet.(20)

De ce fait, en France, la loi du 25 juin 1990 a inséré dans la loi relative à la protection industrielle (Loi du 2 janvier 1968) un nouveau titre : le certificat complémentaire de protection (CCP).

Ce certificat concerne tout propriétaire d'un brevet qui a pour objet :

- un médicament ;
- un procédé d'obtention ;
- un produit nécessaire à l'obtention d'un médicament ;
- un procédé de fabrication d'un médicament ;

lorsque ceux-ci sont utilisés pour la spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché.

Ce certificat octroie au brevet une durée de protection supplémentaire maximale de 7 ans à compter du terme légal du brevet ou de 17 ans à compter de la délivrance de l'AMM.(64)

Dans l'Union Européenne selon le règlement n°1768/92/CEE du 18 juin 1992, le certificat complémentaire de protection peut prolonger la protection du brevet d'une durée qui peut aller jusqu'à cinq ans.

### **I-6.3 La concurrence avec les génériques est retardée**

Au cours des années 1980 et 1990, les producteurs de médicaments génériques ont bénéficié dans plusieurs pays industrialisés de facilités pour concurrencer les médicaments tombant dans le domaine public. Les Etats-Unis pour favoriser le marché des génériques, ont permis au producteur de médicaments génériques de réaliser tous les essais nécessaires à la

constitution du dossier de demande d'AMM avant l'échéance du brevet, mesure appelée la « Bolar exemption ».(37)

Pour la France, selon l'article L.613-3 du Code de la Propriété Intellectuelle :

*« Sont interdites, à défaut de consentement du propriétaire du brevet :*

*a) la fabrication, l'offre, la mise dans le commerce, l'utilisation ou bien l'importation ou la détention aux fins précitées du produit objet du brevet ».*

Cet article voudrait donc que le producteur de médicaments génériques ne puisse détenir une copie avant l'échéance du brevet.

La dynamique européenne, qui devrait à terme inclure la France, est opposée à la mise en place d'une « exemption Bolar ».

#### **I-6.4 Une extension du brevetable**

Outre les médicaments et les procédés de fabrication protégés de longue date, la tendance actuelle est à un développement de plus en plus important de ce que l'on appelle « brevet d'application ».

En pratique, ces brevets protègent de nouvelles indications, de nouveaux dosages, de nouvelles formes pharmaceutiques. Un laboratoire peut donc promouvoir une nouvelle posologie utilisant un nouveau dosage et d'en faire la nouvelle norme de traitement. Ainsi il rend obsolète la présentation princeps dont le brevet allait tomber dans le domaine public.

Cette pratique est de plus en plus répandue car retardant la copie par un générique, but recherché par les industriels.

La gestion du cycle de vie du médicament englobe désormais la phase de « générisation » de la molécule.

## **II- LE DROIT DE SUBSTITUTION**

Le droit de substitution est la possibilité de remplacer le médicament prescrit par un médicament qui est son générique.

Cependant l'article R.5015-61<sup>1</sup> du CSP prévoyait que « *le pharmacien ne peut modifier une prescription qu'avec l'accord exprès de son auteur, sauf en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient* ».

Jusqu'alors, prescrire des spécialités moins chères était de la responsabilité du médecin.

La Loi sur le financement de la Sécurité Sociale pour 1999<sup>2</sup> confie de fait au pharmacien le développement du générique, en lui permettant la substitution entre médicaments identiques dans les limites du répertoire des médicaments génériques.

## **II- 1 LA LOI, RIEN QUE LA LOI**

C'est la Loi n°98-1194 du 23 décembre 1998 avec l'article 29, qui instaure la notion de substitution dans le droit français.

La publication au Journal Officiel date du 27 décembre 1998.

Cette loi modifie trois codes (santé publique, propriété intellectuelle et sécurité sociale).

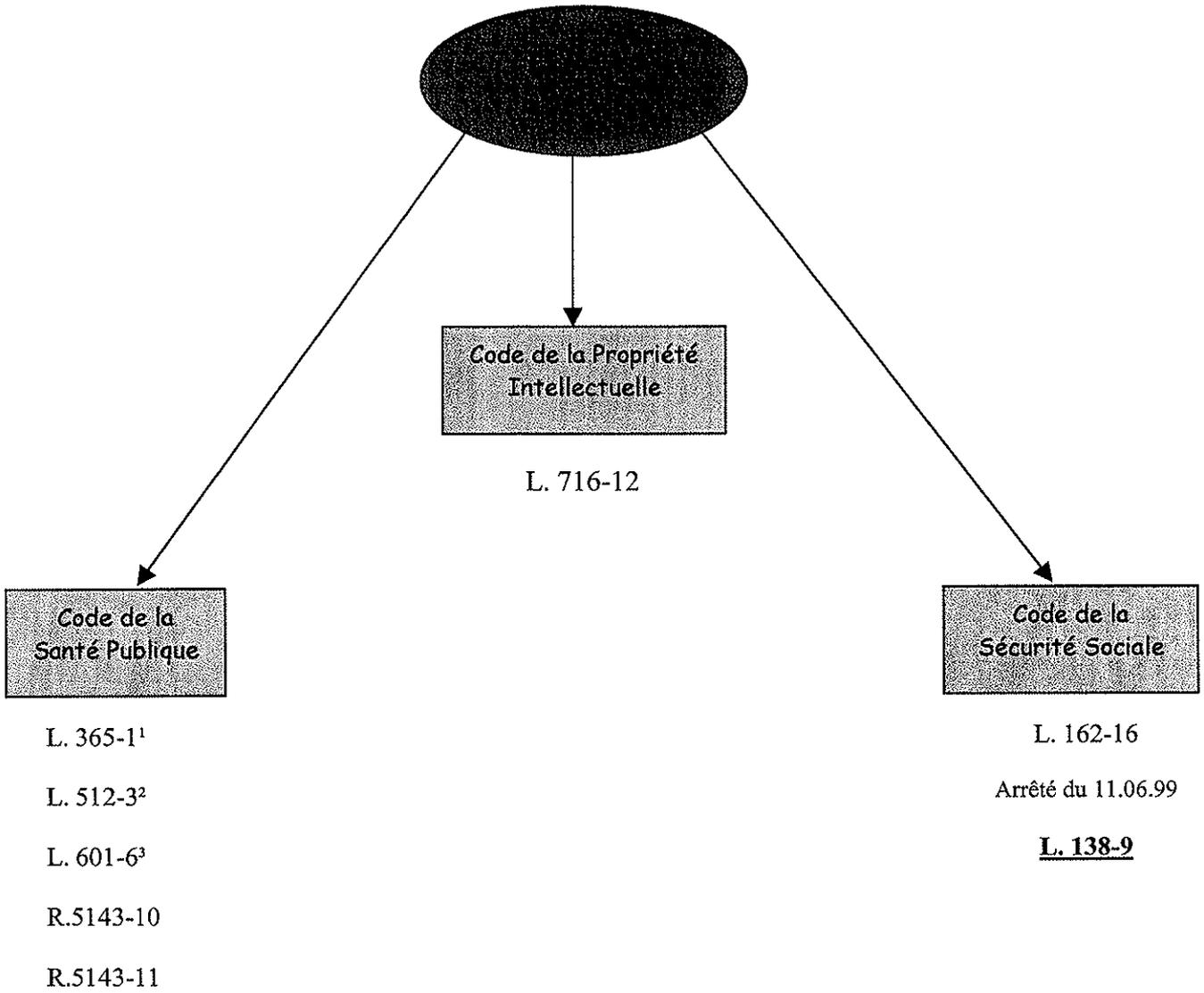
Ces modifications sont indispensables pour que le pharmacien soit « garanti » lors de chacun de ces actes de substitution.

L'évolution du CSP instaure le caractère légal du droit de substitution ; celle du CPI lui donne l'autorisation de substituer une marque par une autre. Quant à la modification du CSS, elle introduit une clause économique et prévoit des sanctions pour le pharmacien qui abuserait de la substitution.

---

<sup>1</sup> Devenu l'article L.5125-23

<sup>2</sup> Loi n°99-1140 du 29 Décembre 1999 (JO du 30 Décembre 1999)



---

<sup>1</sup> Devenu L.4113-6  
<sup>2</sup> Devenu L.5125-23  
<sup>3</sup> Devenu L.5121-1

## II- 1.1. Modifications du Code de la Santé Publique

L'article 29 de la loi du 23 décembre 1998 apporte le nouvel article L. 512-3<sup>1</sup>

*« Le pharmacien ne peut délivrer un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur, sauf en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient.*

*Toutefois, il peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription, et sous réserve, en ce qui concerne les spécialités figurant sur la liste prévue à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale, que cette substitution s'effectue dans les conditions prévues par l'article L.162-16 de ce code.*

*Lorsque le pharmacien délivre par substitution à la spécialité prescrite une spécialité de même groupe générique, il doit inscrire le nom de la spécialité qu'il a délivrée. ».*

Le droit de substitution est donc explicitement établi. Il s'applique avec certaines réserves, à toute prescription comportant une ou plusieurs spécialités pharmaceutiques.(22)

- Auparavant était seulement autorisée la délivrance d'un médicament autre que celui prescrit « *en cas d'urgence et dans l'intérêt du malade* », depuis la modification peut se faire également pour l'exercice du droit de substitution. Dans ce texte « *l'urgence et l'intérêt du patient* » étant maintenus, par contre on passe de l'impossibilité de modifier une prescription sans l'accord de son auteur à celle de délivrance d'un médicament ou produit autre que celui prescrit.
- La substitution n'est possible qu'au sein d'un même groupe entre spécialité de référence et spécialité générique ainsi qu'entre une spécialité générique et une autre, mais aussi entre spécialité générique prescrite et spécialité de référence.

---

<sup>1</sup> Devenu L. 5125-23

Le médicament échangé devra donc figurer au répertoire publié par l'AFSSAPS. Ainsi toute spécialité non inscrite ne pourra être substituée.

- Le médecin ne doit pas avoir exclu cette possibilité .

L'article R.5143-11 du CSP précise que le prescripteur exclut la possibilité de substitution par la mention « *Non substituable* ». *Cette mention est portée de manière manuscrite sur l'ordonnance avant la dénomination de la spécialité générique.* ».

Par conséquent, l'apposition d'un tampon ou une ordonnance pré-imprimé « non-substituable » n'a aucune valeur réglementaire, et dans ce cas, même si cela pose une difficulté réelle vis à vis du patient le pharmacien peut, dans ce cas, quand même procéder à une substitution.

- Le pharmacien doit identifier son acte, l'article R.5143-10 du CSP en précise les modalités :

*« Lorsqu'il délivre un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit en application de l'article L. 512-3<sup>1</sup>, le pharmacien indique sur l'ordonnance le nom du médicament ou du produit délivré, qui, dans le cas d'une spécialité pharmaceutique, est sa dénomination au sens de l'article R.5000. Il inscrit sur l'ordonnance la forme pharmaceutique du médicament délivré si celle-ci diffère de celle du médicament prescrit ; il fait de même pour le nombre d'unités de prise correspondant à la posologie du traitement prescrit, si ce nombre d'unités diffère pour le médicament délivré de celui du médicament prescrit ».*

---

<sup>1</sup> Devenu L. 5125-23

Cette inscription permet une « traçabilité » matérielle du traitement suivi par le patient. En cas de renouvellement de l'ordonnance, elle permet au pharmacien de délivrer à nouveau le même générique.

Le second alinéa de cet article remplace la première phrase de l'article L. 601-6 du CSP par :

*« Sans préjudice des dispositions des articles L. 611-2 du code de la propriété intellectuelle, la spécialité générique d'une spécialité de référence est définie comme celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. La spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique ».*

La loi de financement officialise ainsi le droit de substitution entre médicaments génériques et d'un générique de la spécialité princeps.(18)

## **II- 1.2 Modifications du Code de la Propriété Intellectuelle**

D'après l'article L.5111-2 du CPI, la spécialité pharmaceutique se caractérise par sa dénomination spéciale.

La dénomination des spécialités est fixée par l'article R.5000 du CSP :

*« La dénomination d'un médicament peut être soit un nom de fantaisie, soit une dénomination commune ou scientifique assortie d'une marque ou du nom du fabricant.*

*Le nom de fantaisie ne peut se confondre avec la dénomination commune ».*

Cette dénomination fait l'objet d'un enregistrement à l'Institut national de la propriété intellectuelle et devient de ce fait une marque enregistrée.

D'ou l'adjonction d'un alinéa à l'article L. 716-10 du CPI :

*« Sera puni des peines prévues à l'article précédent quiconque :*

- a) Aura détenu sans motif légitime des produits qu'il sait revêtus d'une marque contrefaite ou des services sous une telle marque.*
- b) Aura sciemment livré un produit ou fourni un service autre que celui qui lui aura été demandé sous une marque enregistrée.*

*L'infraction dans les conditions prévues au b, n'est pas constituée en cas d'exercice par un pharmacien de la faculté de substitution prévue à l'article L.512-3<sup>1</sup> du code de la santé publique »*

En effet de délivrer sciemment un produit de marque enregistrée –le substitué- à la place d'un autre produit de marque enregistrée -le prescrit- était constitutif d'une infraction dans l'ancienne rédaction de cet article. Le pharmacien ayant substitué ne porte donc plus atteinte à la liberté des marques.

## **II- 1.3 Modifications du Code de la Sécurité Sociale**

A l'article L. 162-16 du CSS est ajouté :

*« Lorsque le pharmacien d'officine délivre, en application du deuxième alinéa de l'article L. 512<sup>1</sup>-3 du code de la santé publique, une spécialité figurant sur la liste prévue à l'article L. 162 -17 autre que celle qui a été prescrite, cette substitution ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à un montant ou à un pourcentage déterminé par arrêté des ministres chargés de la sécurité sociale, de la santé et du budget.*

*En cas d'inobservation de cette condition, le pharmacien verse à l'organisme de prise en charge , après qu'il a été mis en mesure de présenter ses observations écrites, et si, après réception de celles-ci, l'organisme maintient la demande, une somme correspondant à la dépense supplémentaire mentionnée à l'alinéa précédent, qui ne*

---

<sup>1</sup> Devenu L. 5125-23

*peut toutefois être inférieure à un montant forfaitaire défini par arrêté des ministres chargés de la sécurité sociale, de la santé et du budget.*

*Pour son recouvrement, ce versement est assimilé à une cotisation de sécurité sociale. »*

Le principe général de la politique des médicaments génériques est d'assurer, à service égal, une économie dans la prise en charge des médicaments par les organismes sociaux, le droit de substitution étant un moyen d'y parvenir.

Cependant, le pharmacien peut ne pas délivrer le médicament le moins cher ce qui réduirait le principe même de la substitution. L'arrêté du 11 juin 1999 paru au JO du 12 juin, fixe une limite supérieure de 50 centimes entre le prix de la spécialité pharmaceutique prescrite et celui du médicament délivré à sa place.

Une pénalité financière est prévue en cas de substitution entraînant un surcoût au-delà de ce plafond pour les caisses d'assurance maladie. Un montant forfaitaire de 100 FF par acte devra être reversé à la Sécurité Sociale sous forme de cotisation, si le pharmacien impose à cette dernière une dépense supplémentaire supérieure à 50 centimes.

D'après les écrits ci-dessus, on peut retenir les cas où « la substitution n'est pas possible » :

- ❖ Lorsque le médecin a formalisé son opposition à la substitution avec la mention expresse manuscrite « *non substituable* » pour des raisons particulières tenant au patient.
- ❖ Lorsque la spécialité ne figurent pas au répertoire officiel des groupes génériques.
- ❖ Lorsque la différence de prix est supérieure à 50 centimes entre la spécialité délivrée et celle prescrite.

- ❖ Lorsque le patient ne consent pas le changement d'une spécialité dont il a l'habitude. Ceci étant plus lié à la pratique officinale qu'à une quelconque restriction d'origine réglementaire.

Par ailleurs, même en respectant la réglementation du droit de substitution, le pharmacien risque de voir sa responsabilité personnelle engagée compte tenu du générique qu'il aura choisi, et notamment en substituant le médicament prescrit par un générique contenant des excipients à effet notoire. Il est donc conseillé de suivre les recommandations de l'AFSSAPS pour l'utilisation du répertoire des groupes génériques dans le cadre de la substitution.

### Présentation du Répertoire des groupes génériques

<b>CARBOCISTEINE</b>		
<b>Voie orale</b>		
<b>Groupe générique : CARBOCISTEINE 2 pour cent - RHINATHIOL 2 POUR CENT ENFANTS ET NOURRISSONS, sirop</b>		
<b>Spécialités pharmaceutiques</b>		<b>Excipient(s) à effet(s) notoire(s)</b>
<b>R</b>	<b>RHINATHIOL 2 POUR CENT ENFANTS ET NOURRISSONS, sirop</b> Laboratoires Synthélabo 309 093-7 : Flacon de 125 ml	rouge cochenille A (E124) saccharose sodium
<b>G</b>	<b>BRONCHOKOD NOURRISSON ET ENFANT, sirop</b> Laboratoires Biogalénique 324 186-2 : Flacon de 125 ml	saccharose sodium
<b>G</b>	<b>BRONKIREX SANS SUCRE 2 POUR CENT ENFANT ET NOURRISSON, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide</b> Laboratoires Irex 343 097-1 : Flacon de 125 ml	maltitol liquide rouge cochenille A (E124) sodium
<b>G</b>	<b>CARBOCISTEINE BAYER ENFANT 2 POUR CENT ENFANT ET NOURRISSONS, sirop</b> Laboratoires Bayer Classics 351 744-2 : Flacon de 125 ml	saccharose sodium
<b>G</b>	<b>MUCICLAR 2 POUR CENT ENFANTS ET NOURRISSONS, sirop</b> Laboratoires Parke Davis 322 908-0 : Flacon de 125 ml	saccharose sodium sorbitol
<b>G</b>	<b>TUSSILENE ENFANT, sirop</b> Laboratoires Jumer 330 140-0 : Flacon de 125 ml	saccharose sodium

(65)

R : Spécialité de référence  
G : Spécialité générique

Avec les articles présentés auparavant, les bases de la substitution sont définies.

Mais cette loi de financement a aussi modifié l'exercice de la profession du pharmacien et posé le problème de sa rémunération.

## II.2 LES ANNEXES AU DROIT DE SUBSTITUTION

### II.2.1 La rémunération du pharmacien

#### II.2.1.1 Les remises

*« Les remises, ristournes et avantages commerciaux et financiers assimilés de toute nature consentis pour tous les fournisseurs des officines en spécialités pharmaceutiques remboursables ne peuvent excéder par mois et par ligne de produits et pour chaque officine 2,5% du prix de ces spécialités. Ce plafond est porté à 10,74% du prix fabricant hors taxes pour les spécialités génériques définies au premier alinéa de l'article L.5121-1 du code de la Santé Publique. Les infractions aux dispositions prévues au présent article sont passibles des sanctions pénales applicables aux infractions mentionnées à l'article L. 162-38. Les dispositions du titre VI de l'ordonnance n°86-1243 du 1<sup>er</sup> décembre 1986 relative à la liberté des prix et de la concurrence sont applicables à ces mêmes infractions.*

*Toutefois, ce plafonnement ne s'applique pas pendant la durée de validité d'un accord de bonnes pratiques commerciales, agréé par le ministre chargé de la sécurité sociale, conclu entre les organisations représentatives des établissements de vente en gros de spécialités pharmaceutiques et celles des pharmaciens d'officine » .*

(Article L. 138-9 du Code de la Sécurité Sociale).

Les génériques inscrits au répertoire bénéficient d'un traitement de faveur. Ils privilégient d'une remise maximale autorisée plus avantageuse, au plus égale à 10,74% du prix fabricant hors taxes. Cette remise ne peut être réalisée que par « les fournisseurs des officines », c'est à dire les grossistes ou les laboratoires.

Pour les autres médicaments, en particulier ceux inscrits sur la liste des spécialités remboursables, les remises sont plafonnées à 2,5% du prix de vente fournisseur hors taxe de ces spécialités.(31)

Prenant l'exemple d'une spécialité générique :

✓ Cette spécialité dont le prix de vente grossiste est de 100 Francs, est vendue au pharmacien 110,74 F. Le montant de la remise, avec ces dispositions passe de 2,77 F (2,5% de 110,74 F) à **11,89 F** (10,74% de 110,74 F), soit un prix d'achat de **98,85 F**.

✓ Cette même spécialité, mais achetée directement au laboratoire à 100 F, bénéficie aussi de cette remise de **10,74 F** (10,74% de 100 F), soit un prix d'achat de **89,26 F**.

Ainsi, il est plus intéressant d'utiliser le circuit de vente direct pour l'achat de médicaments génériques ; le pharmacien réalisant l'économie de marge du grossiste.

Le gouvernement a compris que l'adhésion du pharmacien au « droit de substitution » passe alors par des mesures financières.

### II.2.1.2 La marge des médicaments remboursables

Le ministère de la Santé a signé le 28 avril 1999 un protocole d'accord avec les pharmaciens d'officine afin de les inciter à remplacer les médicaments princeps par des génériques.

Et, le 1<sup>er</sup> septembre 1999 (JO du 28 juillet 1999) est entré en vigueur un nouveau barème de marge des officinaux :

- Etablissement de la marge à deux tranches

- 26,10% au-dessous de 150 Francs (Prix Fabricant Hors Taxe)

- 10% au-dessus de 150 Francs

- Marge assortie d'un forfait à la boîte de 3,50 Francs. Un forfait additionnel de 2 Francs est prévu pour certains produits à dispensation particulière.(1)(45)

**Spécialités pharmaceutiques bénéficiant  
d'un forfait supplémentaire de 2 Francs**

***Médicaments antirétroviraux :***Zerit, Epivir, Retrovir, Invirase, Norvir, Videx, Hivid, Combivir

***Médicaments indiqués dans le traitement de l'hépatite C :***Loraféron, Viraféron

***Médicaments indiqués dans la contraception d'urgence:***Tétragynon

***Médicaments à prescription restreinte nécessitant une surveillance particulière pendant le***

***traitement:***Roaccutane, Cognex, Aricept, Exelon, Immucyst, Gonal F, Puregon, Auricularium, Rilutek

***Médicaments indiqués dans les traitements de substitution et de soutien après le sevrage:*** Subutex, Méthadone, Nalorex.

***Médicaments indiqués dans le sevrage de l'alcoolisme:***Revia, Aotal, Espéral, TTD-B3-B4

***Médicaments d'exception:***Imiject, Modiodal, Bétaféron, Zophren, Kytril, Navoban, Génotonorm, Maxomat Zomacton, Norditropine, Saizen, Umatrope, Avonex, Anzmet, Rebif.

***Médicaments stupéfiants:***Skenan, Durogesic, Moscontin, Morphine, Palfium, Kapanol, Eubine, Fortal, Ritaline, Sevredol.

Ces forfaits valorisent l'acte pharmaceutique de dispensation. Cependant le maintien de ces forfaits à leur montant actuel dépend de la réussite de l'engagement de la profession sur la substitution générique. Ainsi, les pharmaciens ne verront pas leur revenus baisser s'ils substituent un générique à un autre médicament.

En contre partie, ils doivent s'engager à remplacer 35% en valeur des médicaments remboursables et substituables qu'ils dispensent par un produit générique. Faute de quoi le montant du forfait sera réduit par palier de dix centimes selon le taux de réalisation de l'objectif (situation non estimée à ce jour malgré les échéances prévues par les accords).(54)

**EXEMPLE DE FONCTIONNEMENT DE LA  
MARGE A DEUX TRANCHES**

<b>Prix Fabricant HT</b>	<b>200,00 F</b>
<b>Marge répartiteur</b>	<b>10,74 F</b>
<b>Marge Pharmacien</b>	<b>26,10 F</b>
<b>Forfait</b>	<b>3,50 F</b>
<b>Prix Public HT</b>	<b>140,34 F</b>
<b>Prix Public TTC</b>	<b>143,29 F</b>

<b>Prix Fabricant HT</b>	<b>200,00 F</b>
<b>Marge répartiteur</b>	<b>16,11 F</b>
<b>6% sur 50 F</b>	<b>3 F</b>
<b>Marge Pharmacien</b>	<b>26,10 F</b>
<b>10% sur 50 F</b>	<b>5 F</b>
<b>Forfait</b>	<b>3,50 F</b>
<b>Prix Public HT</b>	<b>266,76 F</b>
<b>Prix Public TTC</b>	<b>272,36 F</b>

Selon l'arrêté sur les marges, le montant limite de marge brute hors-taxe applicable par le grossiste-répartiteur et le pharmacien d'officine pour les spécialités remboursables est fixé respectivement à 10,74% et 26,10% du PFHT pour la part de celui-ci inférieur à 150 F.

Pour la part supérieure à 150 F, la marge appliquée par le répartiteur est de 6% et par le pharmacien de 10%.

A la marge du pharmacien sur le médicament princeps s'ajoute 3,50 F.

**EXEMPLE DE MARGE**  
**PRINCEPS-GENERIQUE AVANT REMISES**

	<b>PRINCEPS</b>	<b>GENERIQUE</b>
<b>Prix Fabricant HT</b>	<b>100,00 F</b>	<b>70,00 F</b>
<b>Marge grossiste (10,74% PFHT)</b>	<b>10,74%</b>	<b>10,74%</b>
<b>Prix pharmacien HT</b>	<b>110,74 F</b>	<b>80,74 F</b>
<b>Marge pharmacien (26.1% du PFHT)</b>	<b>26,10 F</b>	<b>26,10 F</b>
<b>Forfait</b>	<b>3,50 F</b>	<b>3,50 F</b>
<b>Marge pharmacien total</b>	<b>29,60 F</b>	<b>29,60 F</b>
<b>Prix public HT</b>	<b>140,34 F</b>	<b>110,34 F</b>
<b>Prix public TTC</b>	<b>143,29 F</b>	<b>112,66 F</b>

Dans cet exemple, le médicament princeps inscrit au répertoire officiel des génériques possède un prix hors taxe (PFHT) de 100 F. Le générique de ce produit de référence doit avoir un prix inférieur d'au moins 30% à celui du produit de référence, soit 70 F.

Pour inciter les pharmaciens à substituer, il a été décidé que la marge du pharmacien sur l'ensemble des génériques serait égale en valeur à celle de leur princeps respectif, soit dans l'exemple retenu : 29,60 F (26,10 F+ 3,50 F).

Le pharmacien dispensant une spécialité générique perçoit la même rémunération que celle reçue lors de la dispensation de la spécialité référence du même groupe générique.

En revanche on peut se demander qu'elle aurait été la marge pharmacien totale si celle-ci avait été liée au prix de la spécialité générique et non égale en francs à la marge du princeps.

	<b>PRINCEPS</b>	<b>GENÉRIQUE</b>
<b>Prix Fabricant HT</b>	<b>100,00 F</b>	<b>70,00 F</b>
<b>Marge grossiste (10,74% PFHT)</b>	<b>10,74%</b>	<b>10,74%</b>
<b>Prix pharmacien HT</b>	<b>110,74 F</b>	<b>80,74 F</b>
<b>Marge pharmacien (26.1% du PFHT)</b>	<b>26,10 F</b>	<b>18,27 F</b>
<b>Forfait</b>	<b>3,50 F</b>	<b>3,50 F</b>
<b>Marge pharmacien total</b>	<b>29,60 F</b>	<b>21,77 F</b>
<b>Prix public HT</b>	<b>140,34 F</b>	<b>102,51 F</b>
<b>Prix public TTC</b>	<b>143,29 F</b>	<b>104,66 F</b>

En prenant le même exemple que précédemment, et en appliquant le système de marge à 26,1%, la marge pharmacien se trouve abaissée à 18,27 F, soit une marge totale de 21,77 F.

La substitution a donc permis un aménagement de la marge du pharmacien et ne pas substituer revient à perdre en marge.

De plus cette analyse comparative des prix d'un princeps et de son générique montre l'intérêt financier de la substitution, puisque le pharmacien perçoit la même rémunération en ayant acheté moins cher (de 30%) le produit. D'après cet exemple on comprend que le générique soit attendu par le gouvernement comme un des moyens de réguler les dépenses remboursées, en impliquant les pharmaciens au travers d'avantages financiers.

## **II.2.2 Extension de la « loi anti-cadeau »**

### **II.2.2.1 Le principe**

La loi du 23 décembre 1998 sur le financement de la Sécurité Sociale pour 1999 article 29 alinéa V a étendu aux pharmaciens l'application des dispositions de l'article L.365-1<sup>1</sup> du CSP, communément appelée « loi anti-cadeau ».

Cet article applicable aux pharmaciens interdit « *de recevoir des avantages en nature ou en espèces, sous quelque forme que ce soit, d'une façon directe ou indirecte, procurés par des entreprises assurant des prestations, produisant ou commercialisant des produits pris en charge par les régimes obligatoires de Sécurité Sociale* ».

Cette loi interdit de recevoir des avantages de la part des entreprises commercialisant des produits pris en charge par les organismes de protection sociale et assure une plus grande transparence dans les relations entre les professionnels de santé et ces entreprises. Cependant sont autorisés les avantages prévus dans le cadre de conventions relatives à des activités de recherche ou d'évaluation scientifique et l'hospitalité offerte lors de manifestation de promotion soumises pour avis au conseil de l'ordre des pharmaciens.(25)

Dans l'ancienne version du CSP, le pharmacien n'était pas concerné par la portée de l'article, c'est pourquoi il y a eu extension de la notion applicable aux professions de santé aux pharmaciens.

Les pharmaciens concernés par cette loi sont les pharmaciens titulaires d'officine, les pharmaciens assistants, les pharmaciens hospitaliers, les pharmaciens mutualistes, les pharmaciens gérants après décès et les pharmaciens responsables de la distribution et leurs délégués. En revanche, ne sont pas concernés par la loi anti-cadeaux les autres catégories de pharmaciens inscrits à l'Ordre et les pharmaciens non soumis à l'obligation d'inscription à l'Ordre (exemple : pharmaciens inspecteurs et pharmaciens militaires).

Le législateur a considéré, en l'espèce, que le droit de substitution place les pharmaciens cités, comme les prescripteurs et que l'application de l'article L. 365-1<sup>1</sup> est nécessaire afin d'éviter

que des pressions des laboratoires soient étendues à celui qui peut opter pour tel ou tel produit.

#### II.2.2.1 Condamnation en cas d'infraction à l'article L. 365-1<sup>1</sup> du Code de la Santé Publique

En cas de violation de cette loi, la responsabilité du pharmacien peut être mise en jeu, d'une part sur le plan disciplinaire devant l'Ordre des pharmaciens, d'autre part devant les tribunaux répressifs par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), à laquelle il revient d'apprécier le respect de la réglementation économique et des règles de la concurrence qui traite des remises, ristournes et avantages commerciaux.(10)

Les peines encourues sont une amende de 500 000 Francs et un emprisonnement de 2 ans. De plus, une interdiction temporaire d'exercice de la profession d'une durée de 10 ans pourra être prononcée en cas de condamnation. Ce sont les peines maximales.

Pour éviter la confusion des responsabilités le conseil de l'ordre est chargé d'apprécier l'avantage consenti à des pharmaciens surtout à l'occasion de manifestations promotionnelles ou de congrès organisés par des entreprises ayant des intérêts dans la dispensation de produits remboursés par la Sécurité Sociale. Et ainsi de permettre d'appliquer la loi de manière efficace.(32)

---

<sup>1</sup> Devenu L. 4113-6

**III- LES CONSEQUENCES DU  
DROIT DE SUBSTITUTION**

Les uns après les autres, les pays européens ont intégré à leur politique de maîtrise des dépenses de santé des « copies de médicaments ». Toutes les parties, producteurs, distributeurs, prescripteurs, dispensateurs et administrations attendaient l'arrivée des génériques sur le marché français.

### **III- 1 POUR LE PHARMACIEN DISPENSATEUR**

Pour les pharmaciens d'officine la substitution soulève quelques problèmes. Par ordre décroissant d'importance ils avancent leur responsabilité en cas de litiges, les risques de la moins bonne observance par le patient, la volonté de privilégier, à prix comparable le laboratoire qui a élaboré le principe, et la crainte de la réaction du médecin.(9)

#### **III- 1.1 Difficultés soulevées par l'exécution du droit de substitution**

Le droit de substitution ne concerne pas seulement le titulaire mais aussi toute l'équipe officinale. La responsabilité est à plusieurs niveaux.

Les préparateurs délivrent et substituent sous la responsabilité du titulaire (dans le cas le plus simple), mais aussi sous le contrôle des pharmaciens qui l'assistent. Dans une officine où sont présents plusieurs pharmaciens, se pose le problème de la personne responsable. Le pharmacien qui procède à la substitution n'a pas à s'identifier personnellement par sa signature ou en indiquant son nom.(2)

Cependant tout pharmacien est responsable de ses actes, se pose alors le problème du partage éventuel des responsabilités, le pharmacien titulaire devant exercer la surveillance des actes pratiqués dans son officine.

L'article R. 5015-12 du Code de la Santé Publique stipule que « *Tout pharmacien doit définir par écrit les attributions des pharmaciens qui l'assistent ou auxquels il donne délégation* ».

Cette précaution prise par le titulaire, simplifie alors le problème, mais encore faut-il qu'elle est été notifiée par écrit.

Les pharmaciens engagent leur responsabilité sur trois fronts à la fois : civile, pénale et ordinale.

La responsabilité civile est impliquée « *lorsqu'on cause dommage à autrui* », ce qui entraîne un dédommagement financier de la victime. D'autre part, la responsabilité pénale, est impliquée en cas de « *non-respect de la législation et de la réglementation* », et peut entraîner le paiement d'amendes et des peines d'emprisonnement. Enfin, le respect de la déontologie jugé le cas échéant par la chambre disciplinaire de l'Ordre, débouchera éventuellement sur des sanctions, jusqu'à une interdiction d'exercer.(48)

Ainsi, lors d'erreurs de délivrance liées ou non au droit de substitution, l'assistant et le titulaire sont dans le même cas juridique, le préparateur n'engage que sa responsabilité pénale.

Responsabilités du pharmacien et du médecin ont largement été évoquées dans la presse.

Le médecin et le pharmacien sont responsables de l'ordonnance. Le médecin prescrit l'ordonnance et le pharmacien après avoir vérifié l'absence d'erreurs délivre les produits. Le droit de substitution soulève alors le problème de la responsabilité de chacun.

La responsabilité du pharmacien peut se trouver mise en cause du fait de la mauvaise évaluation des qualités et des caractéristiques du médicament ayant permis la substitution.

Par exemple, lors de toute délivrance de médicament générique le pharmacien doit prendre en compte les excipients à effets notoires.

Par excipient à effet notoire (EEN), on entend tout excipient dont la présence dans la composition d'une spécialité peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients : patients allergiques, patients à risque digestif, patients atteints de maladie métabolique...

C'est ainsi que :

*« -pour la substitution d'une spécialité ne contenant pas d'excipient à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité dépourvue de tout excipient à effet notoire ;*

*-pour la substitution d'une spécialité contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité générique contenant le ou les même(s) excipient(s) à effets notoires ou une spécialité générique partiellement ou totalement dépourvue de ces excipients,*

*-cependant, la substitution par une spécialité générique contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire que ne présente pas la spécialité prescrite est possible lorsque, après l'interrogatoire, il apparaît que l'utilisateur ne présente pas le risque de survenue d'effets liés à ces excipients à effet notoire . » (3)*

(Ce sont les termes retenus par l'AFSSAPS)

En pratique, est utilisé le « répertoire des excipients à effet notoire », présenté sous forme d'un petit fascicule d'une dizaine de pages. Etabli en complément du répertoire des groupes génériques, on retrouve pour chaque médicament du groupe la présence éventuelle d'excipients.

Dans le cas de composition excipientaire non similaire à la spécialité princeps, la substitution devient un exercice intéressant.

Le pharmacien, par sa formation de galéniste, est le seul professionnel de santé à être capable de maîtriser la situation. Il juge l'importance des risques et les pondère.(16)

Outre le devoir de respecter toutes les précautions prévues dans les précédents articles, l'instauration du droit de substitution au bénéfice ou à la charge des pharmaciens oblige ces derniers à informer le malade au moment de l'acte. Ce qui peut également être source de responsabilité pour le pharmacien.

D'ailleurs on peut imaginer que suite à une erreur de prescription, le médecin ne veuille pas endosser ses responsabilités pour un médicament qu'il aurait prescrit mais qui aurait été substitué par la même molécule.

Ainsi dans un arrêt rendu le 25 février 1997, la première chambre civile de la Cour de Cassation a renversé sa jurisprudence antérieure. Désormais, *« celui qui est légalement ou contractuellement tenu d'une obligation particulière d'information doit rapporter la preuve de l'exécution de cette obligation »*. En cas de litige, c'est donc le praticien qui *« a la charge de prouver qu'il a bien donné à son patient une information loyale, claire et appropriée sur les risques des investigations ou des soins qu'il lui propose, de façon à lui permettre d'y donner un consentement ou un refus éclairé »*.(6)

Il ressort de ces textes que le pharmacien est tenu d'indiquer systématiquement qu'il a usé de son droit de substitution. On peut même songer à des notes manuscrites du praticien apportant la preuve de l'information dispensée au patient...

De plus, il est important que le pharmacien ait été autorisé à procéder à une substitution de médicaments par le prescripteur. Pour ce faire, le médecin ne doit avoir apposé aucune mention lui interdisant de substituer un médicament à un autre.

Le rôle du pharmacien ne peut être réduit à délivrer des spécialités précédemment prescrites par un médecin. Aujourd'hui il n'est plus seulement exécutant. Il y a une revalorisation de son rôle et de son conseil.

L'officinal doit questionner le patient pour savoir s'il peut délivrer ou non le produit. La présence d'étiquetage sur le médicament et la remise d'une notice d'utilisation le concernant ne sont pas suffisant pour le dégager de sa responsabilité.

Il doit donner une information complète et claire sur les conséquences de la substitution.

Il lui est donc nécessaire de bien connaître ses produits, en particulier leurs effets et contre-indications.

La réglementation oblige que les pharmacies possèdent un espace de confidentialité et que le pharmacien veille à ce que les médicaments soient dispensés dans la discrétion, des patients peuvent hésiter à se confier. Le comptoir d'une officine n'est pas la zone confidentielle qu'est le bureau du médecin. Quelle est alors la responsabilité de l'officinal ?

### **III- 1.2 Gestion de la substitution à l'officine**

#### **III.1.2.1 Lors de la délivrance**

L'exécution d'une ordonnance constitue l'essentiel de l'activité du pharmacien. S'il n'a pas le droit d'apprécier l'opportunité de la thérapeutique prescrite, en revanche, il est de son rôle de contrôler scientifiquement la prescription afin de vérifier qu'aucune erreur n'a été commise. Cet acte pharmaceutique, avec le droit de substitution va s'en trouver prolongé.

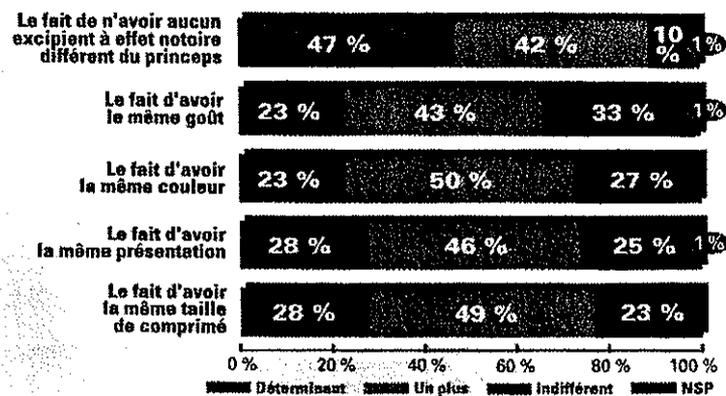
En effet, l'ordonnance ne sera plus un document figé, mais pourra être modifiée. Le pharmacien n'est plus celui qui délivre ce que le médecin prescrit mais celui qui participe au choix du traitement. Ce choix est bien sûr très encadré, puisqu'il ne concerne que les spécialités génériques.

Le patient est la pierre angulaire de la substitution, face à lui le pharmacien devra avoir une certaine conduite à tenir pour lui faire modifier ses habitudes de traitement. Pour proposer la substitution au patient, il devra l'informer, l'écouter et surtout expliquer le traitement et donner des conseils associés.

Les pharmaciens rapportent des données subjectives liées aux difficultés d'acceptation des patients à l'égard des génériques. Ainsi, ils nous disent que, dans 28% des cas le client « n'a pas supporté du tout le générique », dans 16% des cas celui-ci l'a trouvé moins efficace que le princeps ou l'a moins bien supporté parce que les excipients étaient différents, ou encore dans 12% des cas, a rencontré un problème d'allergie ou d'acceptabilité relatif au conditionnement, à la taille du comprimé, au goût, voire à la consistance du produit de substitution.(36)

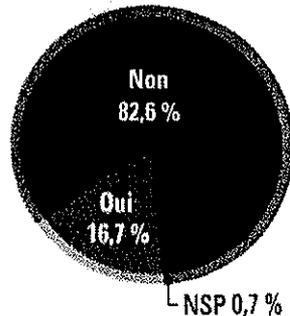
Riche de ces observations, il est intéressant pour l'équipe officinale de connaître les caractères organoleptiques et les excipients à effet notoire des médicaments génériques que détient l'officine. Une étude a montré comment se faisait le choix d'une spécialité générique pour un pharmacien.

### Critères de choix d'un générique



Ce tableau nous montre que l'absence d'un EEN conditionne le choix du générique. En effet les problèmes de pharmacovigilance ne sont pas à négliger avec les génériques. La revue « Le moniteur des pharmacies et des laboratoires » avait posé la question suivante aux pharmaciens :

**Avez-vous déjà rencontré un problème de pharmacovigilance à la suite de la substitution ?**



16,7% de ces derniers déclarent avoir déjà rencontré un cas de pharmacovigilance à la suite d'une substitution, mais ils ajoutent qu'il n'était pas forcément imputable au produit...(36)

Mais surtout le pharmacien et son équipe tiennent à proposer des spécialités identiques au princeps. Ainsi lors de la délivrance il faudra signaler tout changement de forme pharmaceutique, de goût, de couleur, de modalités de prises par rapport au princeps afin que la substitution soit la moins perturbatrice possible pour le patient et permettre d'assurer une meilleure observance ou du moins égale.

On peut évoquer l'exemple de la spécialité de référence Lexomil® 6mg comprimés boîte de 30 qui figure au répertoire des groupes génériques. Un de ses génériques, le Bromazépan RPG® comprimés boîte de 30 3mg contient le même principe actif mais à une dose inférieure de 3 mg. Or un médicament générique ne doit-il pas avoir la même composition qualitative et quantitative d'après l'article L. 5121-1.

Si l'officinal substitue du Lexomil® 6mg par du Bromazépan RPG® 3mg, il doit adapter une nouvelle posologie, et dispenser 2 boîtes de la spécialité substituée. Dans ce cas,

l'économie réalisée est de 2,10 Frs alors que substituer par une boîte de Bromazépam X dosée à 6 mg permet de réaliser 5,20 Frs d'économie...

Ce générique figure peut-être au répertoire dans un but de faire réaliser une économie sur le traitement d'une crise d'angoisse qui dure que quelques jours, différemment des anxiétés ?

Ce qui nous démontre que l'exercice du droit de substitution n'est pas aussi simple que l'on pouvait le supposer.

Tous les laboratoires génériqueurs, sans exception, conduisent à des degrés divers des actions auprès des patients et proposent une offre de services aux professionnels de santé. Ainsi ils dotent les pharmacies de fiches explicatives pour l'information des patients recensant les réponses aux questions les plus fréquentes qu'ils se posent sur le générique. Et donnent à l'équipe officinale des brochures de marche à suivre afin de mieux encadrer le patient mais surtout les aider à substituer.

Exemple du « Mémento génériques au comptoir » édité par le laboratoire Biogaran en décembre 1999 à l'attention des équipes officinales.

## Ce que vous devez faire

### 1 INFORMER LE PATIENT DE VOTRE SUBSTITUTION

- Annoncez la substitution seulement une fois que vous avez le médicament générique en main.
- Soyez sûr de vous, faites comme d'habitude !
- Adoptez un ton déterminé

## Ce que vous pouvez dire

"Le médicament vous a prescrit XXX, je vous délivre YYY, son générique, qui est identique".

### 2 OBSERVER ET ÉCOUTER LA RÉACTION DU PATIENT

- 1<sup>er</sup> cas : Il connaît et accepte sans problème.
- 2<sup>ème</sup> cas : Il refuse catégoriquement. N'insistez pas dans ce cas et remettez lui une fiche d'informations sur les médicaments génériques.
- 3<sup>ème</sup> cas : Il émet certaines réserves, dans ce cas seulement, investiguez et passez au point 3.

"Avez-vous entendu parler des génériques ?"

"Pourquoi dites-vous cela ?"

"Qu'entendez-vous par là ?"

"Qu'est-ce qui vous fait penser cela ?"

### 3 DÉSAMORCER LES RÉTICENCES DU PATIENT

(uniquement dans le 3<sup>ème</sup> cas du point 2) :

- Identifiez les sources des objections et démasquez leur véritable origine :
- Une mauvaise connaissance du médicament générique, une crainte sur l'efficacité, sur la sécurité, une influence externe possible...
- Un état psychologique fragile, un rapport difficile à la maladie...  
Dans les traitements chroniques, il faut identifier l'état psychologique du patient et son rapport actuel à la maladie : A-t-il peur de déséquilibrer son traitement, d'aggraver sa pathologie...?
- En fonction de la nature des réticences, expliquez "la notion de médicaments génériques" en insistant sur 4 points fondamentaux :
  - 1. La notion d'identité :
  - 2. La notion de qualité :
  - 3. La notion de sécurité :
  - 4. La notion d'économie :

"Le médicament générique a exactement la même composition en principe actif et il est aussi efficace que le médicament original. Comme tout médicament, il bénéficie d'une AMM délivrée par l'Agence du Médicament".

"Le médicament générique répond aux mêmes critères de qualité que tous les autres médicaments : le pharmacien titulaire et d'autres sélectionne un laboratoire sérieux qui est reconnu depuis très longtemps pour la qualité de ses médicaments et son effort important dans la recherche."

"Le médicament générique est aussi sûr : il est soumis à la même législation que le médicament original et subit aussi de nombreux contrôles de qualité. Il est d'ailleurs souvent fabriqué avec les technologies les plus récentes."

"Le médicament générique est plus économique. Il vous permet ainsi de continuer à être remboursé des traitements les plus innovants qui sont de plus en plus coûteux."

Plus économique, aussi sûr, aussi efficace...

### 4 EXPLIQUER LE TRAITEMENT ET DONNER LES CONSEILS ASSOCIÉS

- Vous pouvez utiliser la zone, posologie des étuis Biogaran et coller une étiquette "remplace ...".
- Validez la bonne compréhension du traitement.
- Pour informer le médecin prescripteur, utilisez les fiches de correspondance "Substitution Générique" Biogaran.

### 5 CONNAÎTRE LES CARACTÉRISTIQUES ORGANOLEPTIQUES DES SPÉCIALITÉS BIOGARAN

- Pour éviter les objections sur les caractéristiques du produit, tournez les en avantages. En effet, connaître le goût des spécialités peut vous aider au choix : Une maman craint que son enfant ne supporte pas le goût de l'amoxicilline générique, vous pouvez la rassurer :

"Cette amoxicilline a un arôme mûre très apprécié des enfants."

D'une manière générale, ne justifiez pas votre substitution par rapport à l'obligation gouvernementale de réduire les dépenses de santé, mais mettez en avant votre professionnalisme et votre savoir-faire en matière thérapeutique pour valoriser l'acte pharmaceutique : VOUS ÊTES UN SPÉCIALISTE DU MÉDICAMENT ET VOUS DELIVREZ TOUJOURS UN MÉDICAMENT EN CONNAISSANCE DE CAUSE DANS L'INTÉRÊT ET POUR FAVORISER LE BIEN-ÊTRE DU PATIENT".

## Ce que vous devez éviter de faire..

- ⊗ Effectuer la substitution sans prévenir le patient.
- ⊗ Donner le choix au patient avant de préparer l'ordonnance. "je vous délivre un médicament générique, mais je peux vous donner ce que le médecin a prescrit."
- ⊗ Arriver au comptoir avec le princeps et le médicament générique.
- ⊗ Justifier la substitution avant de savoir ce que pense le patient.
- ⊗ Imposer la substitution à un patient récalcitrant.
- ⊗ Ne pas écouter le patient.
- ⊗ Ne pas chercher à connaître l'origine des réticences : par exemple, ne jamais critiquer le médecin qui en est peut être à la source.
- ⊗ Substituer, sur la même ordonnance, plusieurs médicaments à un patient polymédiqué.
- ⊗ Mettre en avant systématiquement l'économicité du médicament générique, car le patient n'a souvent plus la notion du coût de l'ordonnance, il ne se sent pas responsable.
- ⊗ Utiliser des mots négatifs : moins chers, sans problèmes, pas dangereux...
- ⊗ Ne pas expliquer le traitement.
- ⊗ Ne pas s'assurer de la bonne compréhension du traitement.
- ⊗ Ne pas connaître le goût et les caractéristiques des spécialités que vous délivrez.

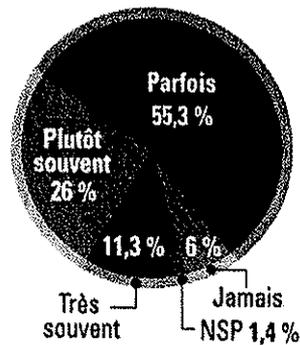


Quoi qu'il en soit, la substitution semble être rentrée dans les mœurs des consommateurs.

Lors de l'enquête de la société Fovéa d'avril 2000, 37% des pharmaciens avouent que leurs clients la refusent souvent ou très souvent, alors qu'une majorité (55%) affirme rencontrer des

réticences seulement de temps à temps. Les premiers motifs de réticence sont l'attachement à la marque, l'habitude du strict respect de l'ordonnance, des méfiances devant le changement de marque et le manque de confiance dans le générique.

### Les patients refusent-ils la substitution ?



Cependant on peut aussi penser que le pharmacien se fiant à des préjugés vis-à-vis de certains patients, se refuse à pratiquer la substitution.

Enfin, il ne faut pas oublier que le patient reste maître de son ordonnance, et il peut refuser la substitution même si aucun (même si aucune réglementation le précise).

Certains officinaux manifestant leur agacement vis-à-vis de leur client refusant la substitution, n'hésitent pas à appliquer un tampon rouge « Substitution refusée par le client », sur le double de l'ordonnance allant à la Sécurité sociale. (30)

De tels comportements peuvent laisser perplexe car la sécurité sociale bien que bénéficiaire n'est pas chargée du contrôle et de l'évaluation de la pratique de la substitution.

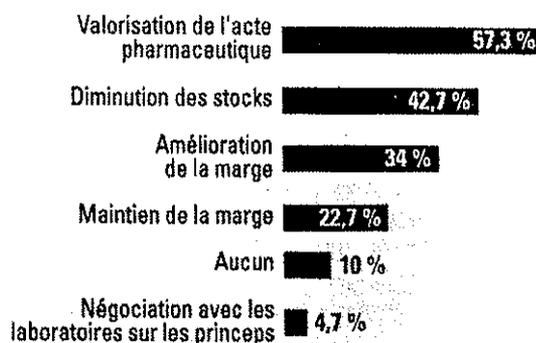
Mais ne sont pas inintéressants dans la mesure où la substitution est un acte collectif dans lequel s'est engagée la profession, dont la réussite conditionne la rémunération.

Malgré cela, la substitution offre quand même certains avantages. En effet, 57,3% des titulaires questionnés y voient la possibilité de valoriser l'acte pharmaceutique. Dans la chaîne de soins, aujourd'hui le pharmacien s'affirme comme un éducateur du public et, en

utilisant le droit de substitution, il montre à sa clientèle qu'il connaît les produits qu'il dispense.

Quels sont pour vous les avantages du droit de substitution ?

(35)



### III.1.2.2 Une rationalisation de la gestion des stocks

L'arrivée massive des génériques sur le marché a exposé le pharmacien à un inconvénient majeur : un alourdissement des stocks. Avec l'augmentation du nombre de références, la gestion des spécialités génériques devenait alors un véritable casse-tête. En effet, avant la mise en place du droit de substitution, le pharmacien devait détenir presque tous les génériques afin de satisfaire le prescripteur et le patient, afin d'éviter à ce dernier de revenir chercher le produit manquant.

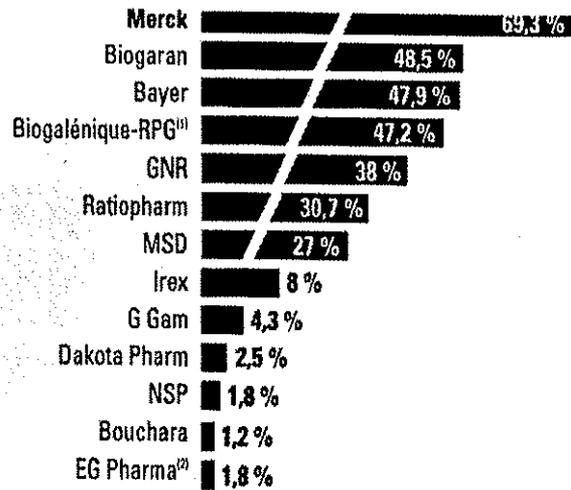
Désormais avec l'instauration de ce droit, le pharmacien maîtrise ses stocks.

L'esprit de la substitution est de fournir un générique parmi les moins cher d'un princeps. Ainsi, le pharmacien n'est plus obligé de posséder toutes les présentations équivalentes d'une même molécule, mais juste une suffit.

Pour maîtriser sa politique de référencement et donc sa gestion de stock, il cherche à passer des marchés avec les laboratoires. Donc de travailler avec un partenaire (laboratoire génériqueur) qui représente une marque de médicament générique.

Sur le marché des génériques, plusieurs laboratoires sont présents et ceux-ci essaient d'asseoir leur notoriété. Au cours de l'année 2000, la société Fovéa et la revue « Le moniteur des pharmacies et des laboratoires » ont voulu savoir quels laboratoires étaient les mieux cotés par les officinaux et quels génériques avaient le plus de notoriété.

A la question, quels laboratoires de génériques connaissez-vous ?, ils ont répondu:



(1) Somme des réponses RPG (44,8 %), Rhône-Poulenc (1,2 %) et Biogalénique (1,2 %).

(2) Somme des réponses EG Pharma (1,2 %) et EuroGeneric (0,8 %).

A la vue de ces résultats, Eric Ohayon de la société Fovéa remarquait que : « *Les scores de notoriété spontanée les plus élevés concernent d'abord les laboratoires qui proposent des génériques de dénomination commune internationale.* »

En effet, malgré les balbutiements du début, le pharmacien apprend à maîtriser sa politique de référencement et la gestion de ses stocks. Pour choisir son laboratoire génériqueur, il prend en compte plusieurs critères.

## Critères de choix d'un génériqueur

Critères	Très important	Plutôt important	Peu important	Pas du tout important
Conditions commerciales				
Niveau de prix public des génériques				
Présence dans le catalogue de DCI à fortes rotations	29			
Habitudes de prescription des médecins d'alentour	26	24,7	30,7	18,6
Référencement du laboratoire par votre groupement d'achat	24	21,3	18,7	34
Référencement du laboratoire par votre grossista-répartiteur	32,7	26	21,3	20
Formation et accompagnement de l'équipe officinale	40,7	24,7	22	12,6
Outils d'aide à l'information des patients	30,7	31,3	20,7	16
Qualité de la visite pharmaceutique	38	30	18,7	12,6
Nationalité du laboratoire	17,3	16	22,7	44
Fonctionnalité des conditionnements	40	30,7	18,7	9,3

Actuellement les pharmaciens préfèrent référencer un seul génériqueur, et un pharmacien sur deux avoue déréférencer une gamme de laboratoire. Un tiers des pharmaciens précisent que leur décision est motivée par ce souci de simplification des stocks.

Les pharmaciens privilégient des génériques sous DCI du fait que la substitution par des génériques de marque perturbe à la fois l'équipe officinale et la clientèle, car les dénominations de fantaisie n'offrent aucun repère. De plus, pour les officinaux, il est important de construire une offre cohérente, si possible avec une seule gamme de laboratoire. De cette façon, la délivrance du même générique est faite à un patient chronique pour éviter dans le cas inverse de lui faire perdre tous ses repères.(35)

A l'officine, la gestion du stock passe aussi par les tiroirs. Un bon rangement facilitera la substitution et évitera tout risque d'erreur lors de son exécution.

Madame V., pharmacienne installée à Saint-Raphaël et très engagée sur le générique, a trouvé une solution de rangement qui satisfait pleinement son objectif. « *Mes génériques sont rangés à deux endroits, à côté de leur princeps et à l'emplacement normal résultant d'une disposition par ordre alphabétique à partir de leur DCI.* » Par exemple, la spécialité

Trimétazidine GNR-Pharma jouxte à la fois Vastarel® et se trouve également dans le meuble à la lettre « T ». Et elle ajoute que « *Ce type de rangement n'est pas envahissant* ».

Madame B., consultante en officine, suggère davantage le rangement côte à côte des princeps et de leurs génériques : « *Le système de rangement doit être le même que celui qui suscite les ventes de la médication familiale.* »

Enfin, on peut distinguer cinq types de rangement :

- ❶ Aux côtés des princeps.
- ❷ Comme tout autre spécialité, par ordre alphabétique.
- ❸ A la fois à côté de leur princeps et par ailleurs, par ordre alphabétique.
- ❹ Créer un espace spécifique « générique » regroupant génériques de DCI et de marque.
- ❺ Créer un espace spécifique « Répertoire officiel des génériques » regroupant les princeps substituables, les génériques de DCI et de marque.(38)

En conclusion, le droit de substitution a permis de limiter le stockage des médicaments, et de gagner sur les marges de gestion car le nombre de boîtes diminuant les immobilisations, donc la valeur du stock, suivent le même chemin.

### **III.1.2.3 Une amélioration de la marge**

Depuis 1996, ce sont les députés qui fixent chaque année, via la loi de financement sur la sécurité sociale, l'objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM). Celui-ci est calculé sur la base de l'année précédente par application d'un coefficient d'évaluation pour l'année n+1 au montant des dépenses cotées pour l'année n.

L'ONDAM est composé de plusieurs agrégats dont celui " soins de ville " qui comprend les dépenses d'honoraires privés, de prescriptions et de prestations en espèces exécutées en ville

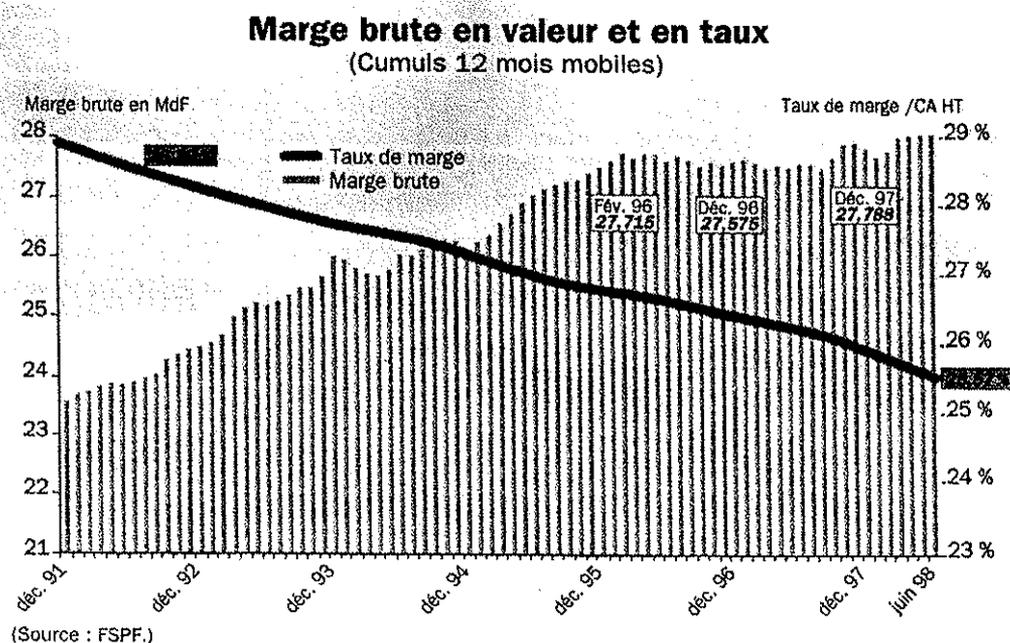
y compris les indemnités journalières (IJ) maladie à l'exception des IJ maternité et des rentes d'accidents du travail .

Le montant de l'ONDAM avait été fixé pour 1998 à 613,8 milliards de francs, soit une progression de 2,27 % par rapport à l'ONDAM 1997. Les réalisations 1998 s'élèvent à 623,6 milliards de francs. Le dépassement de l'objectif atteint donc 9,8 milliards de francs, soit 1,6 %.

L'objectif "soins de ville" 1998, fixé à 267,5 milliards de francs, a été dépassé de 8,7 milliards de francs (3,2 % de l'objectif). (68)

L'essentiel des dépenses de soins de ville se compose des dépenses médicales (dépenses engendrées par l'activité des praticiens libéraux) qui comprennent honoraire et prescription. Et les médecins orientent leurs prescriptions vers des produits récents plus coûteux.

Donc dans un système de marge dégressive lissée MDL, il y a diminution du taux moyen de marge ( car la consommation se développe vers des produits pour lesquels le taux de marge est plus faible).



### La Marge dégressive lissée

Depuis 1990, la marge du pharmacien est calculée selon le principe de la marge dégressive lissée. Les taux de marge, décroissent en fonction du prix producteur hors taxe.

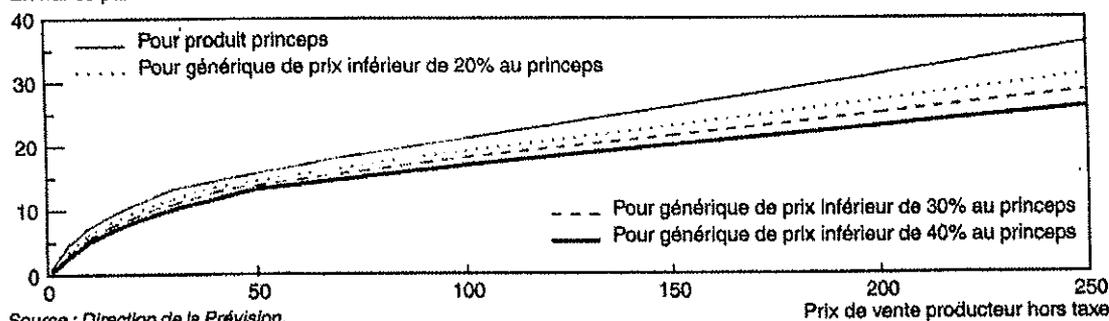
	Tranche de prix producteur hors taxe					
	0-5 F	5-10 F	10-17 F	17-30 F	30-70 F	plus de 70
Taux de marge sur la tranche	0,90	0,56	0,38	0,26	0,12	0,1

Pour un produit dont le prix hors taxe fabricant est de 9 F, la marge du pharmacien vaut :  $5 \times 0,9 + 4 \times 0,56 = 6,74$  F

Et d'après ce tableau, quelque soit le niveau de prix, la prescription d'un médicament générique entraîne une baisse significative de marge.

#### La marge du pharmacien

En francs par unité vendue



Source : Direction de la Prévision.

Un maintien de la MDL n'était donc pas compatible avec une évolution de marge pour le pharmacien.

Donc, suite à la Loi de financement de la Sécurité sociale de 1999 et du décret du 28 avril 1999, est en vigueur le 1<sup>er</sup> septembre la nouvelle marge.

La formule choisie comporte une marge commerciale à 2 tranches (26,1% de 0 à 150 Frs et 10% au-delà) assortie d'un forfait de 3,50 Frs à la boîte. Pour les génériques le système de marge est différent : on applique la même marge en francs du princeps. Se reporter au chapitre

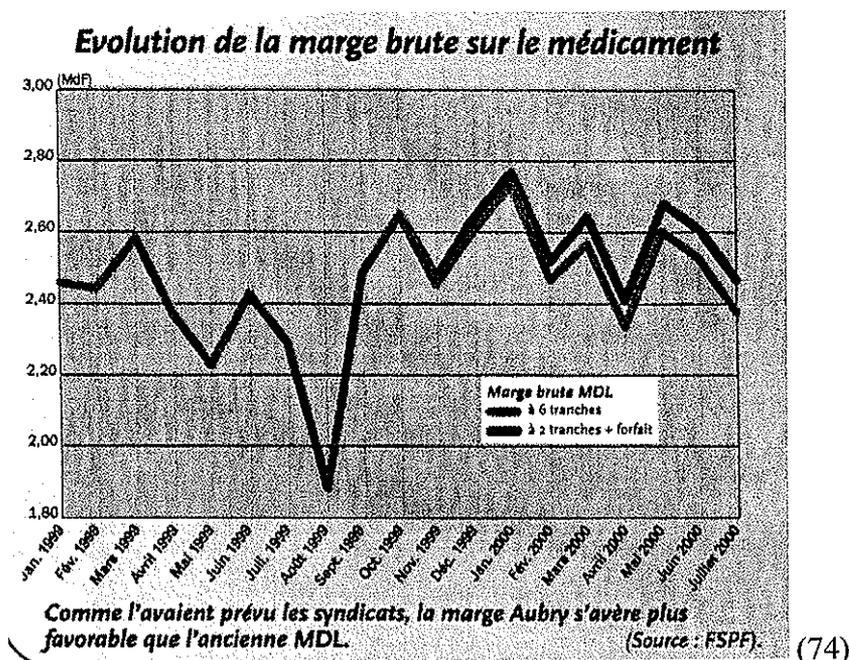
II.2.1.2 La marge des médicaments remboursables, pour un développement sur la nouvelle marge.

D'après le tableau suivant, comparant l'ancienne MDL à 6 tranches et la nouvelle à 2 tranches +forfait, on s'aperçoit que cette dernière semble plus favorable pour les officinaux.

Le contrat Etat/Officine stipule que le changement de rémunération du pharmacien doit se faire sans surcoût pour l'Assurance maladie.

La substitution représente alors un enjeu de taille pour la profession.

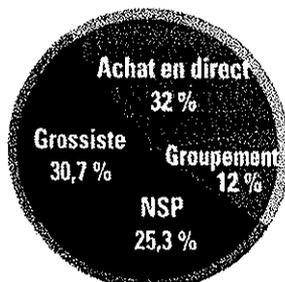
La nouvelle marge et le droit de substitution sont intimement liés, et l'existence de l'un dépend la réussite de l'autre.



### III.1.2.4 Les fournisseurs

L'enquête Fovéa/ « Le moniteur des pharmacies et des laboratoires » montrait en août 2000, que les officinaux pour référencer leur générique favorisaient autant le grossiste que l'achat en direct, et seulement 12% passaient par les groupements.

Pour référencer vos produits,  
quel(s) circuit(s) privilégiez-vous ?



Pour certains pharmaciens « *le direct s'inscrit logiquement dans une politique globale de développement du générique* », et à plus forte raison lorsque ceux-ci appartiennent à un groupement et que ce dernier a passé un contrat de référencement avec le laboratoire.

Et, une étude réalisée en février dernier par l'Institut de sondage Lavalie et CSP-Santé pour Aventis RPG, permet au professeur Le Pen Claude de conclure au sujet des médicaments génériques que 92% des pharmaciens souhaitent ne travailler qu'avec un petit nombre de fournisseurs. Une majorité d'entre eux est favorable au système d'intermédiaire des grossistes répartiteurs plutôt qu'à une distribution directe.

On peut alors penser qu'existent deux catégories de pharmacies, celles faisant de grosses commandes en direct, et les autres privilégiant de petites commandes en direct mais sollicitant le grossiste pour des réassortiments.

Plus on se regroupe, plus on peut négocier. Actuellement, les pharmaciens adhèrent en grand nombre à des groupements formels ou informels. Ils permettent de négocier des marchés de spécialités génériques auprès des laboratoires.

### III- 2 POUR LE MEDECIN PRESCRIPTEUR

Avant l'instauration du droit de substitution, les pouvoirs publics en 1996 mettaient tout en œuvre pour inciter les médecins à prescrire des médicaments génériques. Et Jacques Barrot<sup>1</sup> rappelait que la nécessité pour les médecins d'avoir recours à « *la prescription la plus économique* » constitue désormais « *une obligation* » mais ajoutait que la liberté de prescription n'est pas remise en cause.(27)

Seulement les médecins n'ont pas « joué le jeu » et le droit de substitution au princeps est apparu.

#### III- 2.1 Les médecins partagés

Le droit de substitution n'a pas fait l'unanimité chez les médecins, qui se sont révélés au départ opposés.

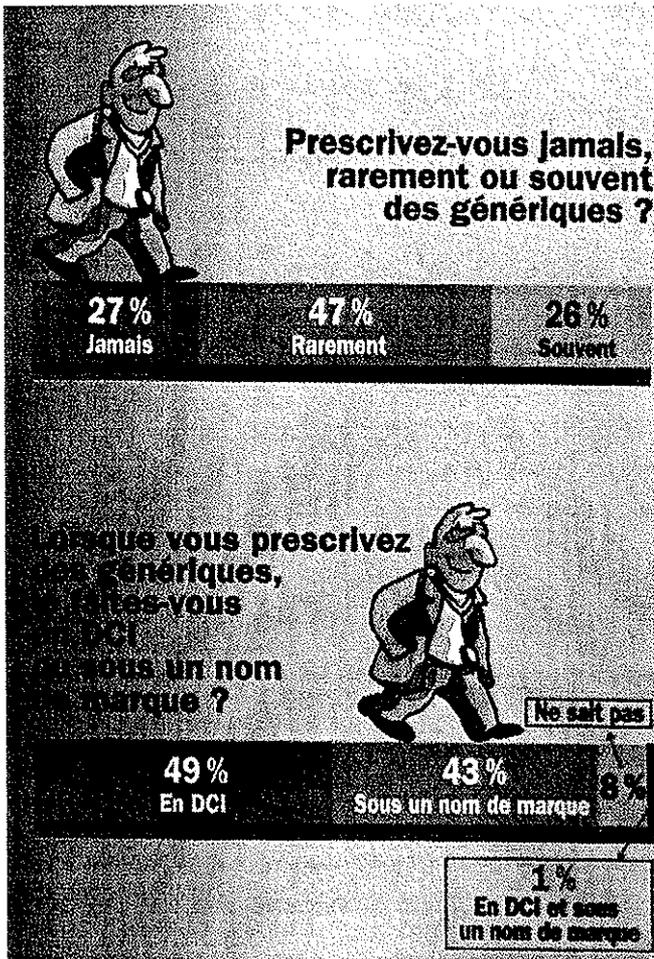
Peu de temps avant la loi de financement de 1999, un sondage téléphonique réalisé par Fovéa pour « Le moniteur des pharmacies et des laboratoires » auprès de 180 médecins rapportait les éléments suivants.

Etes-vous pour ou contre le droit de substitution ?



<sup>1</sup> Jacques Barrot : Ancien Ministre de la Santé et de la Sécurité Sociale  
Ancien Ministre du Travail et des Affaires Sociales  
Actuel membre de la Commission des Finances de l'Assemblée Nationale

En 1997, le credo des représentants syndicaux des médecins était plutôt : « Touche pas à ma prescription ! » Richard Bouton, président de MG-France, ne déclarait-il pas à l'époque, alors que l'on ne parlait encore que de droit de substitution entre génériques, « *qu'il faut éviter de délivrer un générique à la place d'un autre, car cela peut induire des problèmes thérapeutiques* » ? Et, en 1998 il se positionnait résolument pour le droit de substitution au princeps.



Les autres syndicats de médecins, quoique plus réservés ne s'avouaient pas farouchement hostiles. L'Union des omnipraticiens de France (UNOF) et la Confédération des syndicats médicaux français (CSMF) préféraient que la substitution n'ait lieu que lorsque le médecin l'a choisie. Seulement la Fédération des médecins de France était totalement opposée à ce droit. L'Ordre des médecins, pour sa part, ne voyait aucun problème à la substitution entre génériques. Mais la substitution au princeps le laissait plus sceptique. La vraie solution serait pour l'Ordre d'évoluer vers une prescription en DCI.

Mais en réalité, en 1998, les praticiens étaient encore peu nombreux à avoir acquis le réflexe générique. Même si 53% d'entre eux affirmaient que depuis un an leurs prescriptions de génériques ont augmenté.(44)

D'après l'activité officinale vécue, on peut remarquer que d'une position résolument contre il y a 3 ans, nous nous trouvons devant des médecins qui maintenant « tolèrent » ou tout du moins ne sont plus franchement opposés. En général, la prescription de génériques reste « rare ». C'est peut être en raison de ce manque d'implication que les médecins ne voient plus d'un si mauvais œil le droit de substitution accordé au pharmacien.

### **III- 2.3 Les médecins référents**

En juillet 1997, un avenant à la convention médicale signée en mars 1997 par les trois régimes d'assurance maladie et le syndicat MG France mettait en place l'option " médecin référent ". En juillet 1998, l'annulation, par le Conseil d'État, de cette convention médicale de mars 1997, a conduit à l'invalidation de ce dispositif.

La nouvelle convention médicale signée le 4 décembre 1998 a inclus un second dispositif du médecin référent (ou option conventionnelle), qui constitue un axe majeur de cet accord national (toujours entre les caisses d'A.M. et MG France).

Le médecin référent est un généraliste conventionné qui a signé un acte d'adhésion avec sa caisse d'assurance maladie (cet engagement s'effectue pour toute la durée de la convention nationale des généralistes, à savoir quatre ans).

Les médecins référents s'engagent à prescrire moins cher à raison d'au moins 15% de la valeur de sa prescription totale, dont 5% au titre des médicaments génériques. Ces objectifs sont chiffrés à 15% pour les équivalents thérapeutiques -voir développement en chapitre I paragraphe 3 : Le guide de la caisse nationale d'assurance maladie- et 5% pour les génériques qui seront revus progressivement à la hausse. C'est un élément de l'équilibre économique.(14)

En contre partie de ces engagements le prescripteur adhérent à l'option médecin référent recevra une rémunération annuelle de 150 frs par malade révisable annuellement. Cette somme pourra être modulée à la hausse comme à la baisse.

Ce système d' « abonnement » ne modifie t-elle pas la consommation et les exigences du patient ? Et surtout qu'elle sera l'évolution de la pratique du médecin référent ? (15)

### **III- 2.2 L'implication au quotidien**

#### **III.2.2.1 Prescription et responsabilité**

Avec le droit de substitution, le médecin ne se sent plus maître de sa prescription, car sur une partie de son ordonnance il ne garantit pas le produit délivré.

Cependant, celui-ci reste maître de sa thérapeutique. C'est lui qui choisit la molécule. Le diagnostic et le choix du traitement lui sont propres. De plus, il peut s'opposer à la substitution en inscrivant manuellement « Non substituable » en face de chaque produit.

Comme nous l'avons vu plus haut ce droit de substitution implique le partage des responsabilités entre pharmacien et médecin. Le médecin ne s'assure plus du médicament délivré.

Le médecin est un prescripteur d'opportunité différemment du pharmacien qui lui va délivrer des marques.

La prescription en DCI semble être une solution intéressante pour assurer une bonne communication entre les deux professions. Et d'identifier clairement le rôle des acteurs de santé.

#### **III.2.2.3 La prescription en Dénomination Commune Internationale**

La revue Prescrire numéro 209 tome 20 de septembre 2000, militait pour la prescription en DCI, selon elle, plus simple à gérer sur le plan médical.

Le médecin fait de la médecine en choisissant la molécule correspondant au diagnostic posé, à charge pour le pharmacien de délivrer le produit le plus adapté pour l'assuré, mais aussi le plus économique. La prescription n'est pas modifiée, les officines jouent leur rôle de conseil

en présentant les différentes possibilités médicamenteuses correspondant à la molécule (à moins que le pharmacien n'ait choisi de référencer qu'une marque). Le malade peut alors accepter de manière éclairée la spécialité proposée par le pharmacien en fonction de la forme galénique, des interactions potentielles, des allergies, intolérance ou contre-indication aux excipients.

Un autre avantage est la disparition de l'effet de masque. En effet, lorsqu'il prescrit suivant le nom de marque, le médecin prend en compte la ou les indications principales du médicament, celles qu'il a le plus à l'esprit ou celles qui auront été valorisées par les visiteurs médicaux.

C'est ce que certains ont appelé l'effet de masque. Devant la multitude de médicaments sur le marché, connaître les compositions exactes de toutes les spécialités n'apparaît pas possible. Là encore, le pharmacien peut choisir le médicament le plus approprié. Prescrire le ou les molécules adéquates pourrait donc simplifier la tâche du prescripteur et atténuer cet effet de masque. Ainsi, il y a une clarification des missions du prescripteur et du pharmacien. Le corollaire de cette clarification des rôles est la plus grande transparence dans la responsabilité des acteurs.

Enfin, la prescription en DCI permettrait également de diminuer la pression commerciale des laboratoires pharmaceutiques s'exerçant sur les prescripteurs.(5)

Cependant, une telle prescription a des limites.

Autant la multiplication des noms commerciaux peut poser des problèmes cognitifs aux praticiens, la prescription en DCI ne faciliterait pas les choses, surtout lors d'association de molécules. Par exemple, le Di-Antalvic® a pour DCI : Dextropropoxyphène+Paracétamol. Pour le médecin, se rappeler et transcrire les dénominations communes internationales, ne semble pas aisé.

(Même, s'il fut un temps, lors des préparations magistrales, où les noms « chimiques » des substances et les formules du « Codex » servaient de support de communication entre médecins et apothicaires, mais celles-ci étaient en plus petit nombre et plus simples.)

De plus, toutes les spécialités ayant la même DCI n'ont pas des indications thérapeutiques identiques. Et les laboratoires propriétaires de princeps n'hésitent pas à rechercher de nouvelles indications pour leurs molécules afin d'avoir une extension d'AMM. Court-circuitant ainsi les laboratoires génériqueurs.

Mais il est vrai que la prescription en DCI permettrait de développer entre prescripteur et pharmacien une complémentarité que le droit de substitution n'a pas suffisamment recherchée.

Si cette complémentarité jouait à plein, tout le bénéfice en reviendrait au malade, mieux conseillé au moment de la délivrance du médicament.(81)

### **III- 3 POUR LE PATIENT**

Aucune des dispositions réglementaires consacrées à la substitution des spécialités pharmaceutiques ne fait allusion au patient, à son information ou à sa participation à la décision. Il est simplement mentionné un interrogatoire visant à vérifier l'absence de risque lié à un excipient à effet notoire.(21)

Cependant, ils ont beaucoup été mis en cause dans la non application du droit de substitution. Ceux-ci étaient des excuses faciles pour les détracteurs à la substitution.

Une enquête a été menée en février par TMO, société d'études et de conseils en marketing auprès d'un échantillon de 1038 personnes (représentatif de la population française âgée de 15 ans et plus).

Selon cette enquête, deux français sur trois ont entendu parler des médicaments génériques. Ce type de médicament est connu de manière certaine par la moitié des français, et plus

spécialement par les actifs, les professions libérales/cadres et les personnes âgées. Que ce soit pour un traitement chronique ou pour un traitement ponctuel, quatre français sur dix se déclarent prêts à demander la prescription d'un générique à leur médecin.

Les retraités et les inactifs sont très réfractaires (avec un score de 60% de réponses négatives pour les traitements chroniques et de 58% pour les traitements ponctuels). Cette attitude est partagée par les Français les plus âgés qui restent très attachés à leur traitement habituel. En revanche, les actifs se déclarent plus disposés à demander à leur médecin de leur prescrire une spécialité générique.

Depuis 1999 le droit de substitution est appliqué dans les officines, cependant dans cette enquête les français souhaitent demander une prescription de médicaments génériques, ce qui n'est pas la peine puisque la substitution existe. Cet effet de décalage est-il du à une mauvaise compréhension des patients ou des explications insuffisantes des pharmaciens ?

Face au pharmacien donc à la substitution.

Plus d'un français sur deux n'apprécieraient pas que le pharmacien prenne la liberté de lui délivrer une autre marque de générique que celle prescrite par son médecin.

Cette gêne face à la substitution d'une spécialité par un générique est surtout ressentie par les femmes, les personnes plus âgées et les foyers dont le chef de famille est retraité ou inactif.(26)

A ce sujet, « Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires » avait publié une histoire vraie d'un pharmacien travaillant dans le XVIème arrondissement de Paris : Une dame élégante du quartier rentre dans la pharmacie pour se faire délivrer une ordonnance, notre confrère lui propose un médicament générique et immédiatement elle lui rétorque « *Sachez Monsieur que je ne porte que des marques !!!* ».

A méditer...

Plus récemment, le 26 avril dans L'Express-Mutualité a été publié le 5<sup>e</sup> « Baromètre Santé » qui s'intéresse au générique.

Ainsi, pour 54% des personnes interrogées, le pharmacien ne leur a pas encore « *proposé de remplacer un médicament prescrit par un générique* ». Mais, parallèlement, 22% seulement ont su donner la définition exacte d'un médicament générique.

En revanche, 77% se disent prêts à accepter la substitution si l'officinal le propose. A noter par ailleurs qu'ils sont 34% à considérer comme prioritaire de « lutter contre les abus et les gaspillages dans la santé » contre...44% deux ans avant ; et 14% à considérer que « maîtriser les dépenses de santé » est une priorité (contre 16% en avril 1999).(47)

Comme on le voit, les patients sont favorables à la substitution.

Et, si le droit de substitution est une affaire de professionnels de santé, il ne pourra pas se faire sans eux.

### **III- 4 POUR LES ENTREPRISES**

#### **III- 4.1 Un peu d'histoire...**

De 1960 à 1990, il y a eu une croissance des dépenses de santé dans le monde. Les pays ont cherché à les réduire, en les ramenant à des niveaux comparables à ceux de la croissance de leurs économies. Pour ce faire, les Etats se sont alors appuyés sur la loi du marché en permettant aux médicaments génériques de se développer.

En 1983, en France, la commission de la concurrence donnait une définition du médicament générique: copie commercialisée du fait de la chute du brevet de la molécule originale. Seulement, ce marché semble indécis. Et peu de laboratoires s'investissent, au contraire de la CNAMTS et des pouvoirs publics, qui eux souhaitent voir le marché s'étendre. Au 30 janvier 1994, Edouard Balladur (Premier ministre) annonçait que le développement des

génériques était inéluctable. Et la mise en place du « plan Juppé »<sup>1</sup> affirmait la volonté gouvernementale de développer les génériques.

En 1996, Jacques Barrot (ministre des affaires sociales) en annonçant un possible droit de substitution faisait réagir les industriels. Les laboratoires dont les molécules ont déjà perdu leur brevet ou risquaient de le perdre, devenaient attentifs au développement de ce marché.

Certains prenaient les devants. Ainsi on pouvait voir Glaxo-Wellcome baisser le prix du Zyloric®, concurrencé par plusieurs génériques.

D'autres ont choisi de faire un produit conseil de leur molécule phare. Les laboratoires Smith-Kline Beecham ont sorti un produit conseil à base de cimétidine Stomédine®.

Des tentatives de transformation du produit menacé ont été faites par de nouvelles formulations ou en créant des voies d'administration particulières, allongeant ainsi la durée d'exclusivité du produit.

Les laboratoires espérant retarder par ces actions l'explosion du marché des génériques.(43)

D'ailleurs par la suite, en 1997, Bernard Mesuré (président du SNIP) faisait clairement savoir son opposition à l'instauration rapide d'un droit de substitution.(46)

Et en mars 1998, il se disait également convaincu que le droit de substitution perturberait le début du développement du marché des génériques en ruinant les investissements des industriels.(19)

L'industrie pharmaceutique française craignait de ne pas rentrer dans ses investissements de recherche et de développement, les prix des médicaments princeps étant parmi les plus bas d'Europe.(7) Mais pas par leur consommation, en effet la France arrive en Europe largement en tête de la consommation de boîtes de médicaments par an et par habitant. Le développement des volumes compensant le faible prix du médicament. (19)

---

<sup>1</sup> Annoncé le 15 novembre 1995 à l'Assemblée Nationale par le Premier ministre, Alain Juppé

De toute façon la position des industriels est plus qu'ambiguë, puisqu'en tant qu'opérateurs internationaux ils sont depuis longtemps confrontés à ce marché dans d'autres pays. Nos voisins européens ont développé les génériques avant nous. En Allemagne en 1995, les génériques représentaient 45% des prescriptions. En Grande Bretagne, la moitié des prescriptions faisait l'objet d'une substitution.

En plus, les fabricants de génériques fournissaient déjà les hôpitaux. En effet, ces établissements publics contrôlés par des autorités de tutelle ont de lourdes contraintes budgétaires. Malgré l'apparition de pathologies nouvelles qui reviennent chères, le budget du médicament doit se maintenir dans des limites raisonnables. Donc les génériques hospitaliers sont une réponse à ces exigences. Ils sont donc mis en concurrence pour figurer dans le livret thérapeutique propre à chaque établissement hospitalier. Le prix du médicament est libre et cette liberté s'exerce essentiellement à la baisse. Par ailleurs, la question de prescription sous nom de marque ne se pose pas. Le pharmacien qui connaît le médicament peut passer indifféremment du nom de marque à la DCI.

Les choses ont ensuite évolué avec l'accord-cadre signé entre le SNIP et le comité économique du médicament<sup>1</sup>, représentant de l'Etat, les prix des nouveaux médicaments sont d'un niveau plus en cohérence avec ceux pratiqués dans les autres nations.

Depuis septembre 1999, date du coup d'envoi officiel de la substitution en pharmacie, les laboratoires génériqueurs ont eu le temps d'asseoir leur part de marché.

---

<sup>1</sup> Devenu comité économique des produits de santé

### Les principaux laboratoires en chiffres d'affaires réalisés en 2000 (40)

- ⇒ Merck Génériques 425 MF
- ⇒ RPG Aventis 275 MF
- ⇒ Bayer Classics 250 MF
- ⇒ Irex 233 MF
- ⇒ Biogaran 231 MF
- ⇒ GNR-Pharma Novartis 170 MF
- ⇒ Ratiopharm 100 MF
- ⇒ EG Labo 72 MF
- ⇒ G Gam 6 MF

Pour eux, 2000 a été une excellente année avec de fortes progressions en termes de chiffres d'affaires, liées en partie à l'élargissement de l'offre à la faveur de la parution de nouveaux répertoires. Après une certaine diminution des ventes, la croissance a repris depuis mars 2001. Aujourd'hui, il est évident que « faire du générique » pour un industriel est un objectif de rentabilité.

Initialement, certains laboratoires se sont spécialisés dans le médicament générique. Cette production représentait leur unique activité. Les médicaments étaient sélectionnés sur la seule base de leur rapport financier potentiel. Certains ont racheté des laboratoires fabricants de génériques. Des fusions ou acquisitions se sont opérées en France et en Europe. En 1994, Merck a racheté 51% du capital du fabricant de générique Amerpharma (17).

Néanmoins, la plupart des établissements pharmaceutiques ayant su tirer leur épingle du jeu, sont ceux ayant eu de gros moyens financiers et donc ceux étant affiliés à des laboratoires de médicaments éthiques.

### **III- 4.2 La politique commerciale**

« Vendre » un médicament générique comme un autre médicament n'est pas possible. Les pratiques commerciales ont du s'adapter, la concurrence ne se fait pas sur la marge mais sur les services annexes.(55)

La stratégie des laboratoires génériques est de proposer une gamme de produits large, tout en assurant une offre de services aux professionnels de santé.

Les médecins et les patients sont devenus des cibles stratégiques évidentes, autant que les pharmaciens (n'oublions pas que la « loi anti-cadeau » est désormais applicable à ces derniers). Certains laboratoires ne négligent aucun des trois acteurs.

#### **III.4.2.1 Action vers les pharmaciens**

L'établissement de partenariats forts avec le pharmacien et les équipes officinales est au centre des préoccupations. Pour une bonne relation d'écoute et de proximité avec les pharmaciens, il se développe sur le terrain des forces de vente. Les visiteurs médicaux équipés de brochures, fiches, mémento, tampons... arpentent désormais nos pharmacies.

Plafonnement des remises commerciales oblige, le service et l'assistance sont devenus des critères de choix de son ou de ses génériqueurs. La formation occupe le devant de la scène.

Au cours de l'année 2000, GNR-Pharma a organisé un tour de France ayant pour thème « comment substituer face au client ».(37)

Jamais sans doute l'officine n'aura bénéficié en si peu de temps d'autant de moyens mis à sa disposition par ses fournisseurs.

De plus tous les laboratoires développent des accords de référencement avec les grossistes-répartiteurs, et ils ont passé, de nombreux accords et partenariat avec les groupements nationaux et régionaux.

### **III.4.2.2 Action vers les médecins**

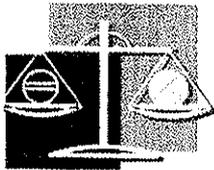
La persistance de réticences au niveau des prescripteurs justifie aux yeux de plusieurs laboratoires de génériques de continuer une politique d'information régulière de ceux-ci. En complément de la visite des médecins, des réunions médecins-pharmaciens sont organisées.

### **III.4.2.3 Action vers les patients**

Tous les laboratoires sans exception conduisent des actions vers le patient. Des publicités en faveur du générique sont diffusées à la télévision. Des panneaux publicitaires sont exposés dans les vitrines des officines. Des dépliants, ayant pour vocation de sensibiliser les patients aux génériques, sont édités (voir ci-dessous, la brochure éditée par le laboratoire Biogaran à l'attention des patients) .(33)

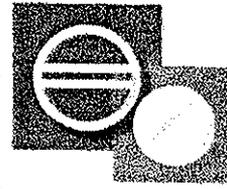
Les laboratoires rivalisent d'ingéniosité pour acquérir de nouvelles parts de marché. Le marché est jeune et continuera d'évoluer.

# changer de médicament sans changer de traitement



*Les médicaments génériques sont-ils vraiment les mêmes que les médicaments originaux ?*

Lorsqu'un laboratoire découvre un médicament, il dépose un brevet qui lui garantit l'exclusivité commerciale pendant vingt ans. A l'échéance du brevet, d'autres laboratoires peuvent décider de produire et commercialiser une spécialité générique de ce médicament. La boîte et l'apparence peuvent être différentes, mais les principes actifs sont strictement équivalents en qualité et en quantité. Dans l'organisme, ils sont absorbés à la même vitesse et agissent de la même manière, avec la même efficacité.



*Pourquoi mon pharmacien me délivre-t-il des médicaments génériques ?*

Le pharmacien a désormais le droit de substituer un médicament par son générique. Lorsqu'il effectue cette substitution, votre pharmacien respecte l'ordonnance de votre médecin. Un médicament générique est identique au médicament dont il est la réplique. Plus économique, il peut contribuer à la réduction des dépenses de santé, tout en offrant la même efficacité et la même qualité de soins. Choisir des médicaments génériques, c'est se soigner aussi bien tout en assurant le maintien d'un système de santé efficace. En effet, épargner aujourd'hui peut nous permettre de continuer à bénéficier demain des traitements les plus innovants souvent très coûteux.

**IV- BILAN DU  
DROIT DE SUBSTITUTION**

Bientôt 2 ans après la mise en place du nouveau mode de rémunération, on peut se poser quelques questions :

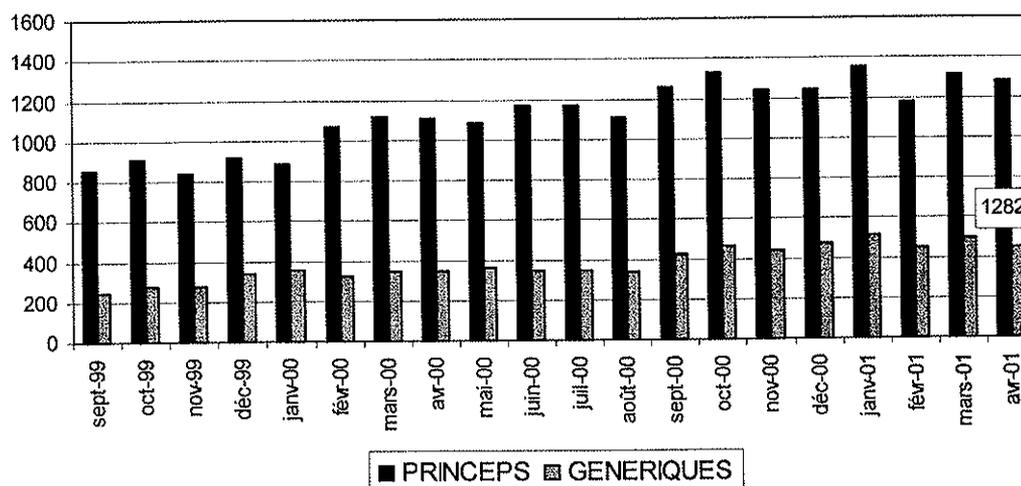
Où en est le marché des génériques en France ? L'officine a-t-elle tenu le pari de la substitution ? Et l'objectif national des dépenses de santé ?

Dans cette partie, les résultats ont été recueillis auprès de Pharmastat (organisme commercial reliant en réseau des officines afin de collecter des données statistiques et chiffrées.) et de l'échelon régional du service médical du Limousin-Poitou-Charentes. Cependant, les moyens actuels ne nous permettent pas de distinguer les médicaments génériques prescrits par le médecin de ceux substitués par le pharmacien. Ainsi, les chiffres fournis relatent juste la part des médicaments génériques sur le marché.

#### IV-1 PRESENTATION DU MARCHE DES GENERIQUES

Part des génériques et princeps en valeur dans la France entière  
(en million de francs)

Source Pharmastat



D'après ce tableau, on constate que le marché des princeps généricables est toujours dominant par rapport à celui de leurs génériques, qui correspond à un tiers du marché de la molécule. De plus, depuis septembre 1999 le marché a faiblement évolué. Il n'y pas eu d'envolée.

### Les 10 premières molécules en unité sur le répertoire en avril 2001

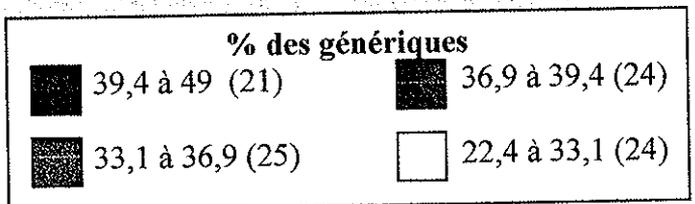
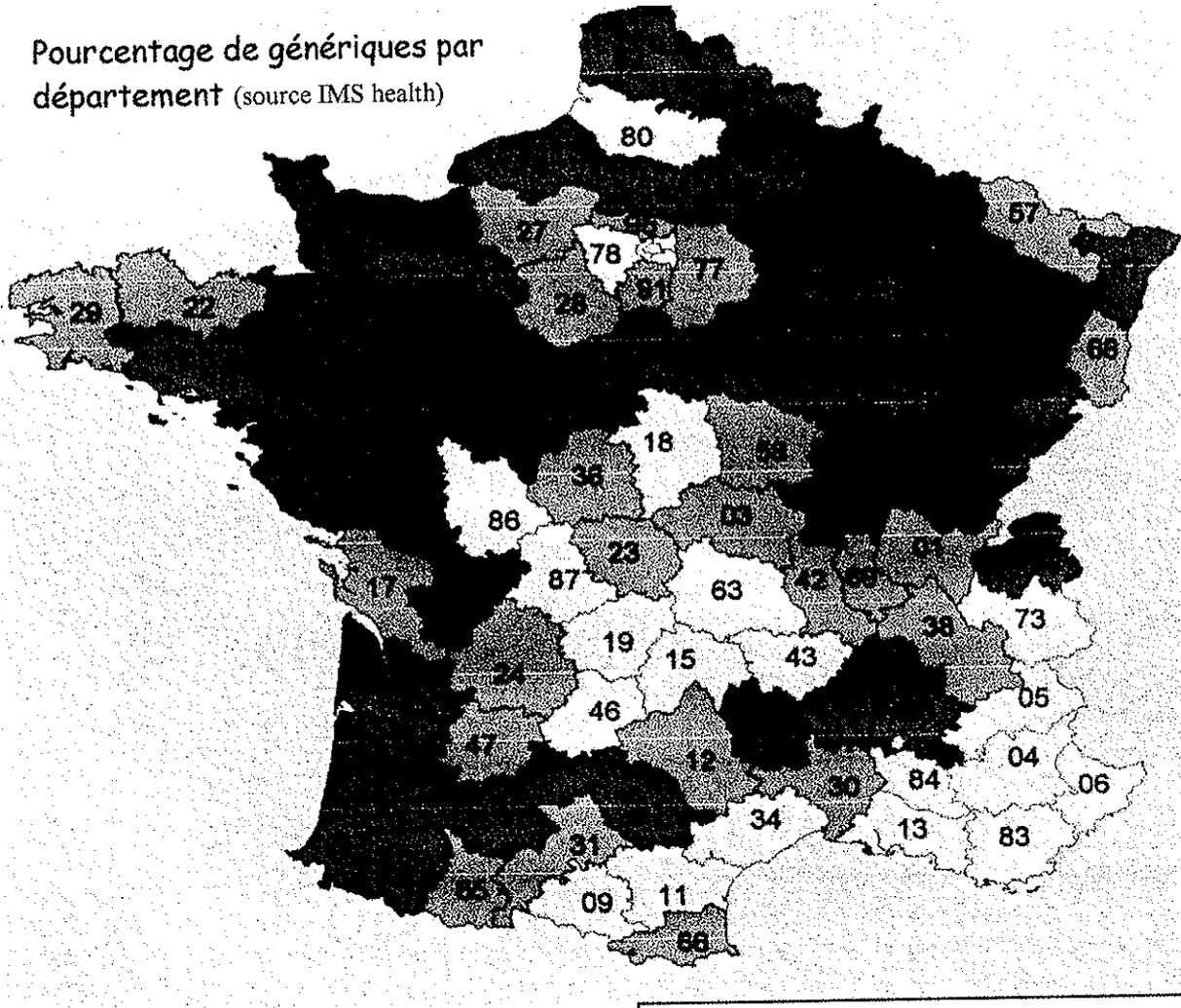
Source Pharmastat

	% PRINCEPS	% GÉNÉRIQUES
DEXTROPROPOXYPHENE + PARACETAMOL	50,7%	49,3%
AMOXICILLINE	35,2%	64,8%
CARBOCISTEINE	5,1%	94,9%
BUFLOMEDIL	63,0%	37,0%
TRIMETAZIDINE	71,2%	28,8%
ZOPICLONE	77,4%	22,6%
METFORMINE	53,8%	46,2%
BROMAZEPAM	82,7%	17,3%
FUROSEMIDE	70,0%	30,0%
FENOFIBRATE	50,9%	49,1%

Ces dix molécules sont les plus vendues actuellement.

Donc pour atteindre l'objectif de substitution, les pharmaciens doivent concentrer leur effort sur ces molécules à fort potentiel, et se désintéresser alors des molécules générant moins de ventes.

Pourcentage de génériques par département (source IMS health)



Le taux de pénétration des génériques en France n'est pas uniforme, au sein d'une même région existe des disparités entre les départements.

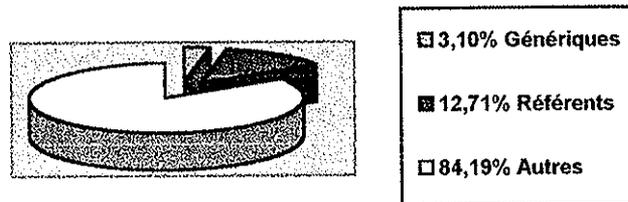
Au Nord, une forte proportion de génériques a été vendue, mais est-ce un effet de prescription ou de substitution ?

A l'inverse, dans le Centre englobant Paris et la région méditerranéenne, le marché des génériques est au plus bas.

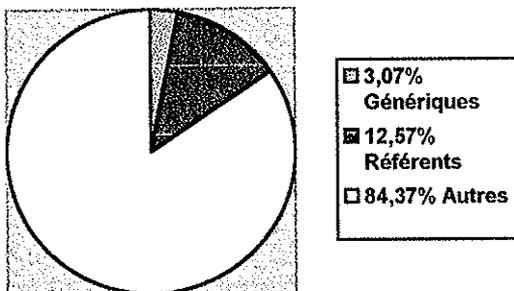
## Et le Limousin...

Cette région est en retard en matière de développement des médicaments génériques, de plus les départements n'obtiennent pas tous le même score.

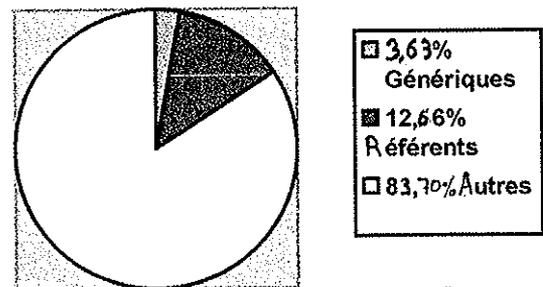
### Situation des génériques (en Francs) présentés au remboursement en Limousin de janvier à mai 2001



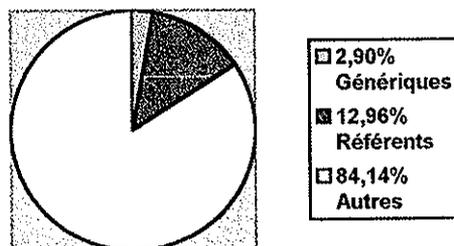
#### En Haute-Vienne



#### En Creuse



#### En Corrèze



Source : ERSM Centre Ouest  
Cellule Analyse du Médicament

La Corrèze est la « lanterne rouge » de la région tandis que la Creuse fait figure de « bon élève ». Cependant, on voit bien que la part des génériques est encore très faible. Si la

politique de substitution (ou de prescription) fonctionnait, le pourcentage des médicaments référents serait moindre et dans l'idéal nul.

A savoir que ces données sont celles du régime général, soit 70% de la facture totale.

Pourquoi la situation en Limousin est-elle ainsi ? Est-ce dû à sa population ? Au dernier recensement de 1999, l'INSEE déclare que le Limousin « avait pris des rides ». Certains ont pu constater que les zones où la part des génériques est la plus faible correspondent aux départements dont la population est vieillissante (donc à traitements chroniques prépondérants).

Toutefois, on ne peut attribuer aux personnes du « troisième âge » l'échec du développement des médicaments génériques. Les autres pays européens où le générique se porte bien, ont aussi dans leur population des gens âgés.

#### **IV- 2 LES RESULTATS**

Le protocole d'accord signé le 28 avril 1999 entre l'Etat et l'Officine devait permettre à l'assurance maladie de mesurer une économie sur le remboursement des spécialités figurant dans le répertoire et aux pharmaciens de gagner en marge, cependant ces derniers s'étaient engagés à promouvoir la substitution à la hauteur de 35% en valeur du champ du répertoire des groupes génériques.

En pratique, l'évaluation de cet objectif par le gouvernement se fait en mesurant un « panier » de produits d'une année depuis l'instauration de décret. Puis, en comparant cette somme à celle liée au même « panier » de produits d'une des années précédentes. Ce qui donne un différentiel. Et l'objectif est considéré comme atteint si ce différentiel est égal à 35% de l'économie potentielle totale susceptible de résulter de la substitution.

Puisque les génériques ont un prix inférieur de 30% au moins au prix des produits de référence, l'économie potentielle, si 100% de ces produits étaient substitués, est de 30%. Et le

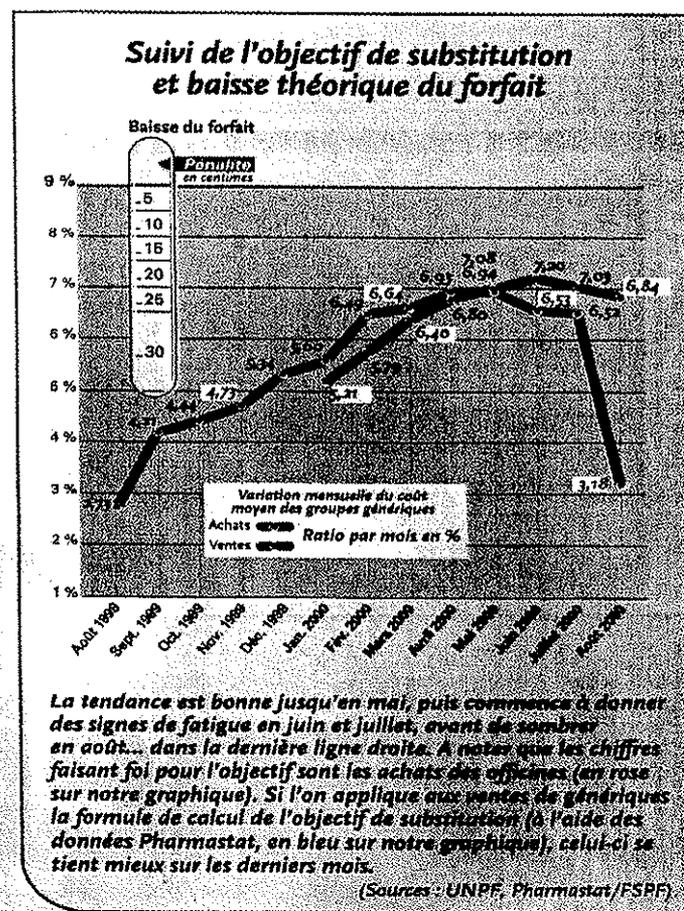
but est considéré comme atteint si ce différentiel est de 35% de ces 30%, soit 10,5% en valeur du montant des médicaments présentés au remboursement.

Donc, il suffit que les dépenses des caisses liées aux produits figurant au répertoire aient baissé de 10,5%. (56)

#### **IV- 2.1 De l'objectif de substitution**

De Septembre 1999 (date d'entrée en vigueur du nouveau barème des officinaux) à avril 2000, le marché des génériques s'était développé de manière significative et l'on notait un réel « engouement » des pharmaciens pour ce challenge, puisque au printemps ils étaient parvenus à faire baisser à 6,94% le coût fabricant moyen de l'ensemble des groupes génériques du répertoire de l'AFSSAPS. A fin avril, l'objectif fixé, qui est en fait de 9% (après pondération), semblait à portée de main. Mais depuis mai 2000, la courbe a commencé à s'infléchir. En juillet, l'activité des officines se prêtait peu, évidemment, à inverser cette mauvaise tendance. En août, le taux de baisse du prix moyen des spécialités des groupes génériques plongeait pour s'établir à 3,18%.

Au 31 août 2000, « *L'objectif de substitution auquel les pharmaciens se sont engagés n'a pas été atteint* », constaté avec regret Claude Japhet, vice président de l'UNPF (Union nationale des pharmaciens de France).(34)



Face à ces constats se dégagent quelques explications :

Chute de l'objectif en juillet-août 2000 :

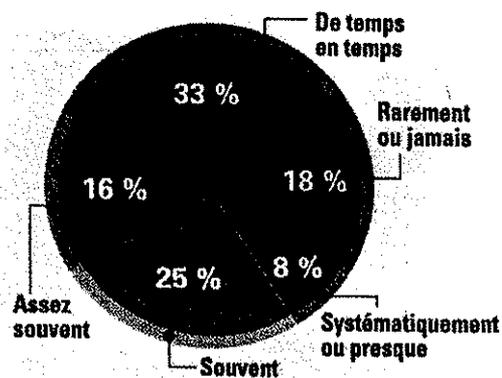
*« Il y a deux raisons à cela, explique Claude Japhet sans invoquer de bonnes excuses. Tout d'abord, il faut rappeler que l'objectif est évalué à partir des achats de génériques réalisés par les pharmaciens. Or, au cours des trois premières semaines d'août, les commandes auprès des laboratoires ont été quasiment nulles en raison de leur fermeture estivale. Ensuite la mise au point de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes sur les remises commerciales a entraîné une certaine démobilisation des pharmaciens. »* Indépendamment de ce coup d'arrêt porté par la DGCCRF, *« des éléments perturbateurs sont venus gêner l'évolution de la substitution. »*, poursuit-il en ne manquant pas de rappeler : l'engagement très inégal -pour ne pas parler d'hostilité- des médecins sur le générique, l'opposition des laboratoires de princeps, l'absence ou presque de communication

sur le sujet de la part de l'Etat et de l'Assurance maladie, et, enfin, les réticences des patients.(34)

De plus, quelques mois après l'entrée en vigueur du protocole, d'après l'avis de certains observateurs, tous les officinaux ne participent pas au mouvement. Seulement un pharmacien sur deux substitue activement, et l'implication de nouveaux candidats à la substitution semble difficile, estime Pascal Brière, président des laboratoires Biogaran.(41)

Visiblement, les pharmaciens ne sont pas convaincus de la nécessité de substituer. En effet, seuls 8% déclarent le faire systématiquement ou presque, 25% assez souvent...et les femmes et les titulaires d'officines au chiffre d'affaires inférieur à la moyenne se montrent encore plus réticents. En tout cas, 94% des pharmaciens interrogés –qu'ils soient pour ou contre la substitution- hésitent à changer les habitudes des patients âgés ou atteints de pathologies chroniques.(9)

### La substitution : à quelle fréquence ?



Selon les chiffres du GERS (Groupement d'Etudes des Réseaux et Statistiques), de 2000, Claude Japhet, annonçait que la profession était à mi-parcours de l'objectif de substitution fixé par le gouvernement. Lors de Pharmagora 2001 au débat « Bilan de la substitution », Martine Pigeon, au nom de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie faisait part de sa déception aux pharmaciens. En effet, seulement un peu plus des deux tiers de l'objectif qui

était demandé à la profession ont été atteints. Le prix moyen de l'ensemble du répertoire des génériques n'a baissé que de 7,5% environ au lieu des 10,5% prévus au contrat.(39)

En mai 2001, à l'occasion du 54ème Congrès national des pharmaciens « Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires» recueillait les propos de Bernard Capdeville président de la Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France, « *Et si nous ne sommes pas encore assez nombreux à mettre en place une politique de substitution, il faut être conscient que le succès des génériques dépend aussi des assurés sociaux, des prescripteurs et de la qualité des répertoires officiels. Sans compter le problème de remise à plat des remises. En tout état de cause, si nous devons renégocier un objectif de substitution, nous le souhaiterions basé sur le développement global des génériques et non en pourcentage d'un répertoire qui change tous les quatre matins. Même si au départ c'était la seule méthode utilisable.* »(49)

Comme nous l'avons souligné précédemment, le répertoire est le document officiel qui encadre la substitution. Actuellement, il est mis à jour 2 fois par an. Et c'est sur son contenu qu'est basé l'objectif de substitution.

Cependant, de nouvelles spécialités génériques sortent tous les jours. Le délai de parution du répertoire de l'AFSSAPS pose donc problème car certains produits ne pourront être substitués parfois que six mois après leur mise sur le marché. Il en résulte un flou au sujet du statut de ces spécialités. Elles ne peuvent pas être exploitées par le fabricant, ni par le pharmacien.

Donc un objectif de substitution basé sur le développement global du marché des génériques serait plus en harmonie avec la réalité quotidienne. Ou sinon, un rythme de publication rapide du répertoire est nécessaire pour « coller » à l'évolution du marché.

Pour situer le débat, voici quelques chiffres. En janvier 2001, la part unitaire des produits du répertoire représentait 18,1% du marché total de l'officine, contre 17,2% en août 1999. Entre ces deux dates, la courbe a suivi diverses fluctuations : en octobre 1999 (14,8%), en février 2000 (15,3%) puis en mai (15,4%) et en octobre (16,8%). En fait, c'est en août 2000 que ce taux a été le plus élevé avec 18,2%. Toutes ces fluctuations correspondent, bien sûr, aux arrivées successives des répertoires de l'Agence dont chaque version a changé le référentiel de la substitution.

Quoiqu'il en soit, dans le même temps, la répartition des ventes a considérablement évolué. Ainsi en août 1999, 81,9% des unités vendues revenaient aux princeps, 11,3% aux génériques de marques et 6,8% aux génériques sous dénomination commune internationale. Dix-huit mois plus tard, c'était respectivement 62,1%, 14,1% et 23,8%. Preuve de la belle ascension des génériques au détriment des princeps. Plus précisément se sont les génériques sous DCI qui ont connu la progression la plus significative puisque leur part dans le marché total de l'officine est passée d'environ 1,2% à 4,3%, tandis que celle des génériques sous nom de marque n'a gagné qu'un demi-point (de 2 à 2,55%).(52)

Malgré les efforts passagers fournis par les officinaux, l'objectif de 10,5% n'a pas été atteint. Le contrat passé avec l'Etat n'a pas été respecté et toutes les justifications revendiquées par les syndicats ne peuvent être prises en compte.

La profession se demande alors si les sanctions prévues dans le contrat vont être prises .

#### **IV.2.1 Les économies réalisées par l'Assurance maladie**

Le protocole d'accord Etat/Officine du 24 septembre 1998 avait pour enjeu la réalisation d'économie pour les caisses d'assurance maladie. Cette économie devait passer par le développement des génériques. Comme nous l'avons vu précédemment, cet objectif n'a pas été réalisé, cependant des économies ont pu être faites par l'assurance maladie.



Au 31 août 2000, date d'anniversaire de la nouvelle marge Claude Japhet annonçait « en terme d'économies réalisées nous avons atteint l'objectif souhaité par le gouvernement. La substitution a fait gagner 500 à 600 millions de francs à l'assurance maladie. ». Un résultat que Martine Aubry<sup>1</sup> a d'ailleurs qualifié « d'encourageant ».(34)

Pour 2000 et 2001, les comptes de la Sécurité sociale ont un solde positif, mais l'ONDAM 2000 a été dépassé de 17 milliards et celui de 2001 affiche une tendance à 9 milliards de dépassement (7,5 pour le régime général).

Dans le rapport qu'il a fait pour le projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2001, Claude Evin<sup>2</sup> souligne que la part des dépenses de médicaments dans l'ONDAM ne cesse de progresser : en 1996 elles représentaient 12,7% de l'ONDAM contre 14,1% en 1999.

<sup>1</sup> Martine Aubry : Ministre de l'Emploi et de la Solidarité de 1996 à 2000.

<sup>2</sup> Claude Evin: , président du Conseil de surveillance de la Caisse nationale d'assurance vieillesse des travailleurs salariés. Ministre de la Solidarité, de la Santé et de la Protection sociale de 1988 à 1991

Pour l'année 2000 les dépenses de médicaments ont été le premier motif de dépassement de l'ONDAM : sur un dépassement de 11 milliards de francs, on attribue 6 milliards au poste médicaments. Et Elisabeth Guigou<sup>1</sup> affirme que « *Le médicament explique l'essentiel du dérapage des dépenses de santé. Nous devons éviter le gaspillage. C'est pourquoi nous poursuivrons le travail interministériel actuel mais nous ne tarderons plus désormais à prendre une décision* ». (12)

Même à mots couverts le message est clair : le médicament ne devrait pas échapper à une sanction.

Selon la Caisse Nationale d'Assurance Maladie le développement du générique, qui représente entre 2 et 4% du marché des médicaments, serait susceptible d'engendrer une économie annuelle de 2,5 milliards de francs. (29) Mais ce chiffre exprime une économie potentielle, qui ne peut être vérifiée que dans la pratique.

#### **IV- 3 ET L'AVENIR POUR L'OFFICINAL**

Limiter les dépenses de santé est l'objectif à atteindre pour le gouvernement. Pour cela Elisabeth Guigou compte maîtriser la croissance des dépenses de médicaments, mais comment ?

Elle peut pour cela jouer sur une gamme de mesures plus ou moins coercitives touchant à la fois l'industrie, la distribution et la prescription.

---

<sup>1</sup> Elisabeth Guigou : en octobre dernier elle a remplacé Martine Aubry à la tête du Ministère de l'Emploi et de la Solidarité

#### **IV- 3.1 Première possibilité : une baisse générale des prix**

On s'orienterait vers un tarif de référence situé à 80% du prix du princeps. La moyenne des prix des génériques étant aujourd'hui située autour de 65%.

Envisageable, une telle initiative reste peu probable car difficile à appliquer dans le cadre conventionnel qui lie aujourd'hui l'Etat et les laboratoires pharmaceutiques.

Et ce système peut tuer le générique, par baisse des prix des princeps et raréfaction de l'offre (l'intérêt des génériqueurs devenant limité).

#### **IV- 3.2 Autre éventualité : une baisse du forfait à la boîte**

Une sanction pour la profession qui n'a pas atteint ses objectifs en matière de substitution.

Rappelons que le contrat prévoit une baisse du forfait par palier de 10 centimes selon le taux de réalisation de l'objectif, et que, selon les estimations de la profession, dix centimes en moins représentent pour l'officine moyenne une perte de 12000 Frs de marge nette annuelle et inversement 250 millions de francs d'économie pour l'Assurance maladie (sur la base de 100 ordonnances par jour multiplié par quatre produits multiplié par trente jours).(34)

Il est évident qu'une baisse de forfait risquerait de décourager les officinaux qui se sont lancés dans le générique. Ceux-ci n'auraient plus envie de substituer surtout face à des patients en partie déjà réticents. De plus, la dynamique de la substitution a apporté des économies substantielles à la Sécurité sociale mais insuffisantes aux termes du contrat.

Mais surtout une baisse de la rémunération des officinaux aurait un effet psychologique néfaste car elle toucherait l'ensemble des pharmaciens, ceux qui substituent comme ceux qui y sont réticents.

En septembre 2000, un baromètre BVA réalisé par Club OCP- Le Moniteur indique que 84% des pharmaciens sont opposés à une sanction collective en cas de non respect de l'objectif de substitution.

### IV- 3.3 Troisième alternative

La création d'un surplus de dégressivité sur les produits coûteux. Ce qui reviendrait à mettre en place une troisième tranche de MDL. Une mesure sans grande conséquence si cette tranche était fixée autour de prix élevés, mais coûteuse pour l'officine si elle devait concerner des prix plus faibles. Une sanction dans ce cas bien plus pénalisante qu'une baisse fixe et quantifiable du forfait par boîte compte tenu de la variation des prix industriels d'une année sur l'autre.(12) D'autant plus facile que cette mesure peut être instituée par la seule puissance ministérielle étant du seul domaine réglementaire.

### IV- 3.4 Quatrième possibilité : l'autorisation de prescription en Dénomination Commune Internationale

La politique de relance des médicaments génériques peut également passer par l'autorisation donnée aux médecins de prescrire en DCI. La CNAMTS trouve dans cette possibilité un moyen de développement des génériques. Martine Pigeon a indiqué au nom de la CNAM *« Des médecins sont demandeurs de ce type de prescription, nous allons nous rapprocher d'eux et leur demander de prescrire davantage en DCI dans des maladies chroniques. »*(39)

Le président de la Confédération des syndicats médicaux français, Claude Maffioli, se déclare favorable à la prescription en DCI *« à condition que les médecins soient formés à cela dès leur formation initiale et qu'ils gardent la liberté de prescrire sous DCI ou sous nom de marque »*.

Cette politique de relance serait inscrite dans le prochain projet de loi de financement de la Sécurité sociale en septembre.(13)

Et, un projet de modification du Code de la santé publique circule actuellement. Il énonce notamment que, *« sur présentation d'une prescription libellée en DCI (...), le pharmacien délivre une spécialité renfermant la même DCI que celle prescrite. Les différentes formes*

*pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique* ». Le projet précise encore que « *l'écart de prix entre la spécialité délivrée et la spécialité renfermant la même DCI la moins chère ne peut pas être supérieure à un montant fixé par arrêté ministériel.* » Pratiquement l'officinal devrait aussi « *inscrire le nom de la spécialité qu'il a délivrée* » en cas de prescription en DCI.(50)

Par cette nouvelle modification du Code de la Santé Publique, le gouvernement recherche à étendre le marché des génériques en autorisant la délivrance de n'importe quelle forme à libération immédiate.

On peut citer le cas du générique de Spasfon®, le phloroglucinol. Seul le laboratoire Lafon maîtrise la forme lyoc, ainsi les génériques du princeps ne sont pas sous cette forme orale mais plutôt sous forme de comprimés dispersibles et bien que n'étant pas des génériques au sens du répertoire actuel de l'AFSSAPS, il deviendrait donc possible de les dispenser dans le cas d'une prescription sous DCI.

#### **IV- 3.5 Dernière possibilité**

Mais pourquoi ne pas aller chercher la solution du côté des patients ? Pour Jean-Marc Yzerman, responsable du dossier économique de la FSPF, la responsabilisation de l'assuré passe par la sanction : « *Par exemple par une augmentation du ticket modérateur ou encore un remboursement du princeps sur la base du prix du générique le moins cher du groupe lorsque le client refuse la substitution.* »(42) Ce moyen est critiquable car il reviendrait à se défausser de ses responsabilités contractuelles, surtout envers une partie non prenante dénuée de toute possibilité d'action et de négociation. Et cela équivaldrait à faire supporter aux assurés sociaux les carences d'une profession.

Ayant pris connaissance de ces différentes voies de manœuvre, les syndicats de pharmaciens vont devoir se mobiliser pour obtenir un nouvel accord sur les génériques et tenter de remotiver les officinaux.

En effet, les clauses de l'accord n'ont pas été respectées par les officinaux et il est normal dans ce cas que la partie défailante soit sanctionnée. Surtout que d'importants profits ont été réalisés par le secteur officinal durant l'année 2000 grâce à la nouvelle marge contrepartie de cet accord.

Mardi 17 juillet 2001, sont annoncées les mesures suivantes :

Baisse de 40 centimes du forfait à la boîte et majoration d'un franc par boîte de générique dispensé: telles sont les mesures d'ajustement de la marge acceptées par les syndicats de pharmaciens dans le cadre du plan d'économie sur le médicament d'Elisabeth Guigou.

Finalement, ces mesures visent à établir une forme d'objectif individuel, puisque seuls les officinaux substituant récupéreront une partie du manque à gagner dû à la baisse du forfait.

## **CONCLUSION**

Le droit de substitution applicable depuis le 23 décembre 1998, n'a pas eu la totalité de l'effet espéré. Aujourd'hui les pharmaciens, comme les pouvoirs publics, prennent conscience qu'il ne suffit pas de décréter la substitution pour la pratiquer. Les objectifs de substituer un produit générique sur trois sont loin d'être atteints.

Cependant les médicaments génériques demeurent un outil potentiel de maîtrise des dépenses de santé et leur développement, une alternative possible à la problématique de forte croissance du poste du médicament. Mais en France, l'évolution des médicaments génériques reste timide par rapport aux autres pays européens. L'officine est toujours dans une phase d'apprentissage qui n'est pas jusqu'alors soutenue par les pouvoirs publics dont elle attend l'éducation des consommateurs.

Un tel bilan pose bien des interrogations.

Les médicaments génériques sont-ils dans une impasse ? Le droit de substitution est-il arrivé à l'heure ? Les médicaments génériques sont-ils la solution pour assurer la pérennité de notre système de protection sociale ?

Toutes ces questions, actuellement sans réponses, fournissent en tout état de cause des arguments aux uns ou aux autres selon qu'ils soient pro-princeps ou pro-génériques.

## Références bibliographiques

### Articles de périodiques :

- (1) ANONYME  
Rémunération, substitution, sesam-vitale : La nouvelle donne officinale  
Pharmaceutiques, 09/1999, n°69, p18
- (2) BARBERIS,N  
Le droit de substitution du pharmacien : simple droit ou véritable devoir ?  
Bulletin Juridique de la Santé Publique,02/00, n°26, p 11
- (3) BUXERAUD, J  
Optimiser et sécuriser la délivrance des médicaments génériques  
Les actualités pharmaceutiques, 09/99, n°378, pp 66-67
- (4) CHIRAC, P  
Médicaments génériques : ni anges ni démons  
La revue Prescrire, 05/92, n°118, pp 251-252
- (5) CROCHET,B ; DENHAENE,O ;CHOUTET,P  
Droit de substitution : et si la prescription se faisait en DCI  
La revue du praticien, 12/06/00, Tome 14 n°504, p 1266
- (6) COURSIER,P  
Le droit de substitution du pharmacien  
Revue médicale de l'Assurance Maladie, 04/99, p 90
- (7) DEGAIN,J  
Médecins, pharmaciens, industriels et patients face aux génériques et au droit de substitution  
Informations professionnelles, n°5918, p 7
- (8) DEVISSAGUET, JP  
Biodisponibilité et bioéquivalence
- (9) DURAND,S  
8% seulement des pharmaciens substituent systématiquement  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 11/12/99, n°2331, p10
- (10) ELOIDIN,A  
Le droit de substitution : un droit limité et important  
Bulletin de l'Ordre, 04/2000, n°366, p 124
- (11) FERAUD,P  
Procédure allégée  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I , 22/2/97, n°2202, p 29

- (12) FONTENELLE, N  
Les dépenses de médicaments dans la ligne de mire d'Elisabeth Guigou  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 21/04/01, n°2395, p 10
- (13) FONTENELLE, N  
Médicament : Rien n'a encore vraiment été décidé  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 16/06/01, n°2403, p 10
- (14) CAISSE NATIONALE D'ASSURANCE MALADIE DES TRAVAILLEURS  
SALARIES  
Guide des équivalents thérapeutiques  
Edition n°1-2001, p 3
- (15) MEDECINS GENERALISTES ANONYMES  
Question à propos de l'option « médecin référent »  
La revue prescrire, 06/98, Tome 18 n°185, p 472
- (16) JOSSERAND, L  
Trier ses génériques  
Le Pharmacien de France, 1999, n°6, p 31
- (17) La place des médicaments génériques  
Laboratoires QALIMED, p13, p 41
- (18) Le droit de substitution est officialisé  
Les Nouvelles pharmaceutiques, 14/01/99, n°167, p 3
- (19) L'industrie n'est pas pressée  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 14/03/98, n°2251, p 7
- (20) LA REVUE PRESCRIRE  
Le renforcement tous azimuts des brevets dans le domaine pharmaceutique  
La revue Prescrire, 08/99, n°197, pp 544-545
- (21) LA REVUE PRESCRIRE  
Substitution : une réglementation inutilement complexe  
La revue Prescrire, 09/99, n°198, p592
- (22) LA REVUE PRESCRIRE  
Substitution : une loi entre compromis et faux-semblants  
La revue Prescrire, 02/99, n°192, p 119
- (23) LA REVUE PRESCRIRE  
Penser et prescrire en DCI  
La revue Prescrire, 02/00, n°209, p 614

- (24) Le nouveau répertoire des génériques, publié au JO  
Le moniteur des pharmacies, Cahier II , 05/02/00 ,n°2338, p 9
- (25) LE MONITEUR DES PHARMACIES  
La loi anti-cadeau  
Le moniteur des pharmacies, Cahier III , 21/04/01, n°2395, p 41
- (26) Les français face aux génériques  
Actualités pharmaceutiques, 02/97, n°350, p 45
- (27) MARIE,A ; DEGAIN,J  
La CNAM et Jacques Barrot invitent les médecins à prescrire des génériques  
Le quotidien du médecin, 01/07/96, n°5883, p 2
- (28) MORRISSON,J  
Génériques : le rapport Marmot  
Pharmaceutiques , 1996, n°37, pp 9-11
- (29) NAU,J-Y  
Les pharmaciens d'officine entendent promouvoir les médicaments génériques  
La revue du praticien, 14/05/01, n°538, p 1022
- (30) OFFROY,R  
Courrier : La marque rouge  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 18/11/00, n°2374, p 4
- (31) OUBRIER,A ; PRIGENT,A  
Génériques : Les remises seront plafonnées à 10,74%  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 7/11/98, n°2280, pp 10-11
- (32) PARROT,J  
La loi anti-cadeau : L'Ordre a choisi de faire simple et efficace  
Bulletin de l'ordre, 07/99, n°363, pp165-166
- (33) POUZAUD,F  
Ces outils qui vont vous aider à substituer  
Le moniteur des pharmacies, Cahier III, 12/06/99, n°2310, p 9
- (34) POUZAUD,F  
Marge Aubry, substitution, objectif de dépenses ; Un mélange détonnant  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 31/06/99, n°2370, pp 15-17
- (35) POUZAUD,F  
Vos génériqueurs préférés  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 15/04/00, n°2348, p 15
- (36) POUZAUD,F  
Vous avez dit excipient à effet notoire ?....  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 15/04/00, n°2348, p 25
- (37) POUZAUD,F  
Françoise Chétocine : « Evitez de prononcer le mot générique »  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 23/09/00, n°2366, p 34

- (38) POUZAUD,F  
Rangez astucieusement vos génériques  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 17/02/01, n°2386, p 25
- (39) POUZAUD,F  
La CNAMTS jette un froid sur le générique  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 31/003/01, n°2392, p 8
- (40) POUZAUD,F  
Quel génériqueur choisir ?  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 09/06/01, n°2402, p 31, pp 37-38
- (41) POUZAUD,F ;PRINGENT,A  
Substitution : tous les officinaux ne jouent pas le jeu  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 05/02/00, n°2338, p 10
- (42) POUZAUD,F ;SILVAN,F  
Qui entendra la voix de l'officine ?  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 03/02/01, n°2384, p 8
- (43) PRINGENT,A  
La substitution échauffe les esprit  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 05/10/96, n°2183, p 9
- (44) PRINGENT,A  
Enquête : Le générique ne fait plus peur  
Le moniteur des pharmacies, Cahier II, 24/10/98, n°2278, pp 12-13
- (45) PRINGENT,A  
Le protocole d'accord est signé  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 01/05/99, n°2034, pp 12-13
- (46) Quand l'industrie préconise de se hâter lentement  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 08/02/97, n°2200, p 10
- (47) SILVAN,F  
Générique cet inconnu...  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 05/05/01, n°2397, p 8
- (48) SILVAN,F  
Le titulaire toujours responsable !  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 05/05/01, n°2397, p 2
- (49) SILVAN,F  
Bernard Capdeville "On ne peut pas nous faire porter seuls le chapeau!"  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 12/05/01, n°2398, p 12
- (50) SILVAN,F  
54° Congrès national Un ministre conciliant...pour l'instant  
Le moniteur des pharmacies, Cahier I, 02/06/01, n°2401, p 9
- (51) SILVAN,F  
Un levier financier pour l'entreprise  
Le moniteur des pharmacies, Cahier III, 30/06/01, n°2405, p 21

- (52) SOURCE IMS HEALTH  
Le générique au quotidien  
Pharmacie rurale, 05/01, n°61, p 6
- (53) THOMAS,A ;OLIVIER,P ;MONTASTRUC, J.L  
Génériques , état des lieux  
Le concours médical, 11/12/99, n°121-40, pp 3160-3165
- (54) Une nouvelle marge sous conditions  
Les Nouvelles pharmaceutiques, 28/05/99, n°175, pp 4-5
- (55) VALLEE,JP  
Génériques et droit de substitution  
La presse médicale, 13/03/99, Tome 28, n°10, p 536
- (56) ZAMBROWSKI, J.J  
Objectif 35% : au-delà du générique, un défi majeur  
Les actualités pharmaceutiques, 11/99, n°380, p 54

**Ouvrages consultés:**

- (57) BENSOUSSAN,A  
Guide juridique du droit de substitution  
Paris, Editions Médicales Spécialisées, 2000, pp 6-7
- (58) BERESNIAK,A-TABOULET,F-FRIEDMANN,S  
Comprendre la pharmacoéconomie  
Paris, Editions John Libbey Eurotext,1996, pp 23-36
- (59) DELETRAZ-DELPORTE,M  
Les médicaments dits génériques  
La réglementation pharmaceutique  
Paris, Editions de Santé, 1996, p148
- (60) MARTIN, E-RUPPRECHT, F  
Les enjeux du médicament générique  
Economie et statistique  
Paris, ,1998, p 59
- (61) MURIAUX, E  
Le Comité économique du médicament  
La réglementation pharmaceutique  
Paris, Editions de Santé, 1996, pp 840-842

**Thèses :**

- (62) BANDET, Karen  
L'exercice du droit de substitution –120 p  
Th: Sciences pharmaceutiques :Limoges : 2001 ;n°315
- (63) GUERINET, Sébastien  
Les génériques et le droit de substitution : orientation stratégies et conséquences sur les différents acteurs de santé –167 p  
Th: Sciences pharmaceutiques :Bordeaux II : 1999 ;n°65
- (64) UZAN, Serge  
Vers une politique d'encouragement du médicament générique en France –91 p  
Th: Sciences pharmaceutiques :Paris-Sud : 1994 ;n°122

**Documentations électroniques :**

- (65) L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé-  
[www.agmed.santé.gouv.fr](http://www.agmed.santé.gouv.fr)
- (66) Le journal officiel-Légifrance- [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)
- (67) Revue de presse-Pharmaceutiques on line- [www.pharmaceutiques.com](http://www.pharmaceutiques.com)
- (68) [www.social.gouv.fr](http://www.social.gouv.fr)

**Textes officiels :****Codes :**

Code de la santé publique, Livre V-XIIème Edition  
Paris, Edition Dalloz, 2000

Code de la sécurité sociale  
Paris , Edition Dalloz, 2000

## **ANNEXES**

## **Annexe 1 : Protocole d'accord Etat-Officine du 24 Septembre 1998**

**Article 1<sup>er</sup>** L'état affirme son attachement au rôle d'acteur de santé joué par les pharmaciens d'officine dans le cadre des dispositions du code de la santé publique relative à la dispensation du médicament.

Dans l'exercice quotidien de leur profession, les pharmaciens d'officine s'engagent à renforcer la qualité de la dispensation des médicaments, notamment ;

-en développant le conseil personnalisé et le suivi auprès des patients, dans des conditions de confidentialité adéquates ;

-en favorisant le bon usage des médicaments ainsi que l'observance des traitements, en garantissant la validation des prescriptions dont ils assurent l'exécution afin de rechercher, en collaboration avec les médecins, la meilleure qualité de soins et la maîtrise de la consommation pharmaceutique.

**Article 2** L'état s'engage à proposer au Parlement dans les meilleurs délais des dispositions simplifiant le régime des créations et des transferts des officines sur le territoire et encourageant les regroupements d'officines.

Le principe d'une pharmacie par tranche entière de 2500 habitants, majorée à 3000 dans les communes de plus de 30000 habitants, est retenu, sous réserve des dispositions spécifiques applicables dans les départements d'Alsace Moselle et de la Guyane. Toute nouvelle implantation d'officine est possible tant que le ratio en résultant n'est pas atteint, une attention toute particulière étant portée à sa localisation, de manière à privilégier une desserte harmonieuse de la population ? Au-delà du ratio, seuls les regroupements et les transferts peuvent être autorisés.

**Article 3** L'état s'engage à proposer au Parlement dans les meilleurs délais des dispositions instituant le principe d'une convention entre les pharmaciens d'officine et l'assurance maladie.

La convention opposable à tout pharmacien, organise les rapports entre la pharmacie d'officine et l'assurance maladie. Elle pourrait porter notamment sur la qualité de la dispensation pharmaceutique, le bon usage du médicament, la coordination des soins, la formation pharmaceutique continue, les conditions, en particulier économiques, du développement de la dispense d'avance de frais ainsi que la participation des pharmaciens au développement des médicaments génériques.

**Article 4** L'état s'engage à proposer au Parlement dans les meilleurs délais des dispositions permettant aux pharmaciens de substituer un médicament à un autre au sein du même groupe générique, sauf opposition du médecin, sous réserve que cette substitution s'opère sans réel surcoût pour l'assurance maladie et lui procure une économie dans le cas de la substitution d'un médicament générique à la spécialité de référence dont il est le générique.

Les modalités d'appréciation de ces conditions pourront être précisées par la convention visée à l'article 3 du présent protocole.

**Article 5** Dans l'attente de la publication des dispositions législatives prévues à l'article 3 du présent protocole, et sous réserve de la finalisation des dispositions prévues à l'article 7 ci-après, les pharmaciens d'officine s'engagent, dans le cadre de la convention prévue à l'article L. 161-34 du code de la sécurité sociale, à participer au déploiement de SESAM-Vitale.

**Article 6** L'Etat s'engage à rénover en concertation avec les signataires du présent protocole les dispositions relatives à la formation pharmaceutique continue pour les pharmaciens d'officine et leurs assistants.

**Article 7** L'Etat s'engage à élaborer en concertation avec la profession un nouveau mode de rémunération de la pharmacie d'officine avant la fin de l'année 1998, à coût constant pour l'assurance maladie.

Le nouveau mode de rémunération aura pour objet de valoriser l'acte pharmaceutique et d'harmoniser l'évolution des rémunérations des officines.

Il comportera des dispositions garantissant une évolution de la rémunération concernant les spécialités remboursables qui devra être compatible avec le respect de l'objectif de soins de ville. Afin d'améliorer la connaissance de l'économie de l'officine, la convention prévue à l'article 3 du présent accord organise un bilan annuel relatif à la situation économique des officines et à l'application de la convention.

Au terme de deux années d'application du nouveau mode de rémunération, un bilan sera dressé par les parties.

**Article 8** L'Etat et la profession affirment que les articles du présent protocole constituent un ensemble homogène et cohérent dont la pleine application permettra les évolutions indispensables de la pharmacie d'officine.

**Article 9** L'Etat s'engage que l'ensemble des projets de texte législatifs soient présentés au Parlement avant la fin février 1999.

## Annexe 2 : Loi de financement de la Sécurité sociale pour 1999

### LOI 98-1194 du 23 Décembre 1998-JO du 27 décembre 1998

I - Il est inséré, après l'article L. 512-2 du code de la santé publique, un article L. 512-3 ainsi rédigé :  
 « Art. L. 512-3. - Le pharmacien ne peut délivrer un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur, sauf en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient.

« Toutefois, il peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription, et sous réserve, en ce qui concerne les spécialités figurant sur la liste prévue à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale, que cette substitution s'effectue dans les conditions prévues par l'article L. 162-16 de ce code.

« Lorsque le pharmacien délivre par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique, il doit inscrire le nom de la spécialité qu'il a délivrée.

« Un décret en Conseil d'Etat précise les conditions d'application du présent article. »

II. - La première phrase du premier alinéa de l'article L. 601-6 du code de la santé publique est remplacée par deux phrases ainsi rédigées :

« Sans préjudice des dispositions des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, la spécialité générique d'une spécialité de référence est définie comme celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. La spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique. »

III. - L'article L. 716-10 du code de la propriété intellectuelle est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« L'infraction, dans les conditions prévues au b, n'est pas constituée en cas d'exercice par un pharmacien de la faculté de substitution prévue à l'article L. 512-3 du code de la santé publique. »

IV. - Les deuxième, troisième, quatrième et cinquième alinéas de l'article L. 162-16 du code de la sécurité sociale sont remplacés par trois alinéas ainsi rédigés :

« Lorsque le pharmacien d'officine délivre, en application du deuxième alinéa de l'article L. 512-3 du code de la santé publique, une spécialité figurant sur la liste prévue à l'article L. 162-17 autre que celle qui a été prescrite, cette substitution ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à un montant ou à un pourcentage déterminé par arrêté des ministres chargés de la sécurité sociale, de la santé et du budget.

« En cas d'inobservation de cette condition, le pharmacien verse à l'organisme de prise en charge, après qu'il a été mis en mesure de présenter ses observations écrites, et si, après réception de celles-ci, l'organisme maintient la demande, une somme correspondant à la dépense supplémentaire mentionnée à l'alinéa précédent, qui ne peut toutefois être inférieure à un montant forfaitaire défini par arrêté des ministres chargés de la sécurité sociale, de la santé et du budget.

« Pour son recouvrement, ce versement est assimilé à une cotisation de sécurité sociale. »

V. - Les dispositions de l'article L. 365-1 du code de la santé publique sont également applicables aux pharmaciens.

VI. - 1. Le premier alinéa de l'article L. 138-9 du code de la sécurité sociale est complété par une phrase ainsi rédigée :

« Ce plafond est porté à 10,74 % du prix fabricant hors taxes pour les spécialités génériques définies au premier alinéa de l'article L. 601-6 du code de la santé publique. »

2. Le deuxième alinéa de l'article L. 138-9 du code de la sécurité sociale est ainsi rédigé :

« Les infractions aux dispositions prévues au présent article sont passibles des sanctions pénales applicables aux infractions mentionnées à l'article L. 162-38. Les dispositions du titre VI de l'ordonnance no 86-1243 du 1er décembre 1986 relative à la liberté des prix et de la concurrence sont applicables à ces mêmes infractions. »

### Annexe 3 : Arrêté de marge du 29 avril 1999

**Art. 1er.** - I. - L'article 3 de l'arrêté du 4 août 1987 susvisé est ainsi modifié :

1° Au premier alinéa, le a et le b sont ainsi rédigés :

« a) Pour l'établissement pharmaceutique qui vend en gros : 10,74 % ;

« b) Pour le pharmacien d'officine : conformément au barème figurant en annexe II-1 du présent arrêté. »

2° Le deuxième alinéa devient le cinquième alinéa.

3° Après le premier alinéa, il est inséré trois alinéas ainsi rédigés :

« La marge qui s'applique, pour le pharmacien d'officine et pour l'établissement pharmaceutique qui vend en gros, à une spécialité générique définie à l'article L. 601-6 du code de la santé publique est égale à la marge résultant des dispositions du premier alinéa applicable à la spécialité de référence appartenant au même groupe générique lorsque celle-ci figure sur la liste prévue à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale. La marge de la spécialité de référence est obtenue à partir du prix fabricant hors taxe intermédiaire de calcul obtenu par application du barème mentionné en annexe II.2.

« Toutefois, lorsque les contenances des conditionnements de ces deux spécialités sont différentes, la marge qui s'applique à la spécialité générique est alignée sur la marge qui serait obtenue par la spécialité de référence pour une contenance de conditionnement identique à celle de la spécialité générique. La marge de la spécialité de référence est calculée sur la base d'un prix fabricant hors taxe intermédiaire de calcul obtenu par l'application successive du barème mentionné en annexe II.2 et de la formule figurant en annexe I.4.

« Lorsque la spécialité de référence a plusieurs contenances de conditionnement, celle qui sert de base au calcul du prix fabricant hors taxe est la contenance la plus proche de celle de la spécialité générique. »

4° Le cinquième alinéa est remplacé par les dispositions suivantes :

« Le prix public taxes comprises résultant de l'application de la marge calculée conformément aux dispositions du présent article est arrondi aux 10 centimes les plus proches. »

II. - Le prix de vente au public des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste prévue à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale est modifié pour tenir compte de la marge calculée conformément aux dispositions du I du présent article.

III. - Lorsque le prix de la spécialité de référence est modifié, les spécialités génériques appartenant au groupe générique de la spécialité de référence, tel que défini au premier alinéa de l'article L. 601-6 du code de la santé publique, livrées par les établissements de fabrication peuvent être revêtues d'une vignette comportant le prix de vente au public antérieur pendant un délai de quinze jours à compter de la date d'application de la modification du prix de la spécialité de référence susvisée. A titre transitoire, les grossistes-répartiteurs et les pharmaciens d'officine peuvent continuer à commercialiser les spécialités génériques qu'ils détiennent en stock à leur prix antérieur à la date d'application de la modification du prix, pendant une période respectivement d'un mois et de deux mois à compter de ladite date d'application. Les unités délivrées pendant cette période, comportant des prix antérieurs, peuvent continuer à faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement.

**Art. 2.** - L'article 3 de l'arrêté du 4 août 1987 susvisé est ainsi modifié :

1° Le premier alinéa est remplacé par les dispositions suivantes :

« Pour les spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste prévue à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale, le montant limite de marge brute hors taxe, calculé par rapport au prix fabricant hors taxe, est fixé hors ristournes comme suit :

« 1° Pour l'établissement pharmaceutique qui vend en gros, ce montant correspond à l'application du barème figurant en annexe I.1 du présent arrêté.

« 2° Pour le pharmacien d'officine, ce montant comprend les trois éléments suivants :

- a) Un taux calculé conformément au barème figurant en annexe I.2 du présent arrêté
- b) Un forfait par conditionnement dont le montant est de 3,50 F ;
- c) Pour les spécialités pharmaceutiques mentionnées en annexe I.5, un forfait supplémentaire par conditionnement dont le montant est de 2 F. »

2° Aux deuxième et troisième alinéas, les mots : « barème mentionné en annexe II.2 » sont remplacés par les mots : « barème mentionné en annexe I.3 ».

**Art. 3. - I. -** Les dispositions de l'article 2 sont applicables à compter du 1er septembre 1999. Toutefois les dispositions du 2o du premier alinéa de l'article 2 sont applicables sous réserve que la convention précisant notamment, en application de l'article L. 161-34 du code de la sécurité sociale, les modalités de transmission par voie électronique des documents nécessaires à la prise en charge ait été approuvée à cette date et que le coût moyen des médicaments inscrits au répertoire prévu à l'article R. 5143-8 du code de la santé publique ait significativement diminué par rapport au coût moyen constaté au dernier trimestre de l'année 1998. Les ministres chargés de la sécurité sociale, de la santé et de l'économie constatent par arrêté au plus tard le 20 juillet 1999 que cette condition est remplie.

**II. -** En cas d'application des dispositions prévues à l'article 2, le prix de vente au public des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste prévue à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale est modifié à la date mentionnée au I du présent article pour tenir compte de la marge calculée conformément aux dispositions de l'article 3 de l'arrêté du 4 août 1987 ainsi modifié.

A titre transitoire jusqu'au 22 septembre 1999, les spécialités pharmaceutiques livrées par les établissements de fabrication peuvent être revêtues d'une vignette comportant le prix de vente au public antérieur. Les spécialités pharmaceutiques livrées par les établissements de fabrication avant le 22 septembre 1999 et dont la vignette ne comporte pas le prix modifié conformément à l'article 2 peuvent continuer à être commercialisées jusqu'au 7 octobre 1999 par les grossistes-répartiteurs et jusqu'au 8 novembre 1999 par les pharmaciens d'officine aux prix figurant sur la vignette.

Les unités délivrées pendant cette période, comportant des prix antérieurs, peuvent continuer à faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement.

**III. -** Lorsque le prix d'une spécialité pharmaceutique est modifié, les grossistes-répartiteurs et les pharmaciens d'officine peuvent continuer à commercialiser, à titre transitoire, pendant une période respectivement de quinze jours et d'un mois à compter de la date d'application de cette modification de prix, les unités de cette spécialité vignettées à leur prix antérieur qu'ils détiennent en stock à cette date.

Les unités délivrées pendant cette période, comportant des prix antérieurs, peuvent continuer à faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement.

**Art. 4. -** Le directeur de la sécurité sociale, le directeur général de la santé et le directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

## ABREVIATIONS

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**CNAMTS** :Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

**CSP** : Code de la Santé Publique

**CSS** : Code de la Sécurité Sociale

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**DGCCRF** : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes.

**EEN** : Excipients à Effets Notoires

**FSPF** : Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France

**SNIP**: Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique

**UNPF** : Union National des Pharmaciens de France

## *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 jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.*

BON A IMPRIMER N° 336

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## Résumé

Les dépenses de santé depuis ces dernières années n'ont fait que progresser. Diverses mesures ont été mises en place afin de les maîtriser. Aucune n'ayant totalement fonctionné, la solution de diminuer le poste des médicaments par le développement des médicaments génériques fut proposée.

Des choix gouvernementaux ont dû être faits pour l'évolution de ce marché, plusieurs actions furent présentées aux niveaux des différents acteurs de santé. Le pharmacien s'est vu autoriser le « droit de substitution » en décembre 1999.

Mais son introduction a nécessité des modifications du code de la santé publique, de la propriété intellectuelle et de la sécurité sociale et a provoqué des changements dans l'activité quotidienne du pharmacien. Le problème de l'implication de sa responsabilité se pose alors.

La substitution n'entraîne pas que des conséquences sur l'activité officinale; toute la chaîne du médicaments est concernée, des laboratoires jusqu'aux patients.

Aujourd'hui des constats peuvent être dressés. Le contrat des objectifs de substitution passé avec le gouvernement n'a pas été atteint. L'une des mesures du plan médicament de Madame Elisabeth Guigou, Ministre de l'Emploi et de la Solidarité, pourrait sanctionner aujourd'hui les carences d'une profession.

---

## Discipline

Pharmacie

---

## Mots-clés

Génériques  
Substitution  
Répertoire

Excipients effets notoires

Marge  
Contrat