

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

FACULTE DE PHARMACIE

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2003

THESE n°116

**THESE**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 8 décembre 2003

par

Mlle de LEOTOING Lucie

Née le 8 mars 1980

A Lyon

\*\*\*\*\*

**ENJEUX ET IMPACTS  
D'UNE MESURE MINISTÉRIELLE  
DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :  
LE TARIF FORFAITAIRE DE RESPONSABILITÉ**

\*\*\*\*\*

JURY

Pr. LOCHER François, Professeur

M. SPATH Hans-Martin, Maître de Conférences

Mme BARON Florence, Docteur en Pharmacie

Mlle JACOMET Marie, Docteur en Pharmacie

# SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>2</b>
<b>LISTE DES PRESIDENTS, VICE-PRESIDENTS ET DIRECTEURS D'UFR DE L'UNIVERSITE, LISTE DES SOUS-COMPOSANTES, DEPARTEMENTS ET LABORATOIRES DE L'ISPB</b> .....	<b>4</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>8</b>
<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>9</b>
<b>REPERTOIRE DES TABLEAUX</b> .....	<b>11</b>
<b>REPERTOIRE DES FIGURES</b> .....	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>13</b>
<b>PREMIÈRE PARTIE : DU PRINCEPS AU GÉNÉRIQUE</b> .....	<b>15</b>
1. MEDICAMENT EN FRANCE.....	16
1.1. <i>Un brevet pour protéger le princeps</i> .....	16
1.2. <i>Le prix d'une boîte de médicament</i> .....	20
1.2.1. Médicaments remboursables .....	21
1.2.2. Médicaments non remboursables.....	23
1.2.3. Médicaments vendus aux hôpitaux.....	23
1.3. <i>Marché du médicament</i> .....	23
1.3.1. Dans le monde .....	23
1.3.2. En France.....	25
1.3.2.1. Les ventes totales de médicament .....	25
1.3.2.2. Les ventes de médicaments remboursables .....	26
2. POLITIQUE DES GÉNÉRIQUES.....	28
2.1. <i>Définition du générique</i> .....	28
2.2. <i>Les dates clés de l'histoire politique des génériques</i> .....	30
2.3. <i>Marché des génériques</i> .....	34
2.4. <i>SWOT</i> .....	40
2.4.1. Forces (« Strengths »).....	40
2.4.2. Faiblesses (« Weaknesses »).....	40
2.4.3. Opportunités (« Opportunities »).....	41
2.4.4. Menaces (« Threats »).....	42
2.5. <i>Les génériques à l'étranger</i> .....	44
3. CONTEXTE ECONOMIQUE ET SOCIAL TENDU .....	47
<b>DEUXIÈME PARTIE : LE CHOIX DU TFR</b> .....	<b>52</b>
1. DEFINITION.....	53
2. RAISONS DE LA MISE EN PLACE DU TFR .....	57
3. PRINCIPES D'APPLICATION DU TFR .....	59
3.1. <i>Détermination des groupes de médicaments concernés</i> .....	59
3.2. <i>Calcul des TFR</i> .....	61
3.3. <i>Conditions commerciales</i> .....	62
3.4. <i>Entrée en application</i> .....	63
3.5. <i>Communication</i> .....	64
4. IMPACTS DU TFR.....	66
4.1. <i>Impact socio-économique</i> .....	67
4.2. <i>Impact sur les laboratoires de princeps</i> .....	71
4.3. <i>Impact sur les laboratoires de génériques</i> .....	73
4.4. <i>Impact sur les médecins</i> .....	76
4.5. <i>Impact sur les pharmacies d'officine</i> .....	77
4.6. <i>Impact sur les patients</i> .....	79
<b>CONCLUSIONS</b> .....	<b>82</b>

<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>84</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>91</b>
ANNEXE 1 INTERVIEW DE JACQUES DE TOURNEMIRE .....	92
ANNEXE 2 LETTRE DE LA FSPF .....	104
ANNEXE 3 LISTE DES 29 <i>PRINCEPS</i> SOUMIS AU TFR.....	107
ANNEXE 4 ARRETE RELATIF AUX MARGES.....	110
ANNEXE 5 ARRETE INSTITUANT LES TFR.....	113
ANNEXE 6 LETTRE DE LA CNAM AUX ASSURES SOCIAUX.....	115
ANNEXE 7 LISTE DES <i>PRINCEPS</i> ALIGNES AU TFR.....	117

# **LISTE DES PRESIDENTS, VICE-PRESIDENTS ET DIRECTEURS D'UFR DE L'UNIVERSITE, LISTE DES SOUS-COMPOSANTES, DEPARTEMENTS ET LABORATOIRES DE L'ISPB**

**Septembre 2003**

## **UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I**

Président de l'Université	M. le Pr. Domitien DEBOUZIE
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. le Pr. Robert GARRONE
Vice-Président du Conseil Scientifique	M. le Pr. Jean-François MORNEX
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. le Pr. Guy ANNAT
Secrétaire Général	M. Jean-Pascal BONHOTAL

### **Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1**

#### **SANTE**

UFR de Médecine Lyon RTH Laennec	Directeur : M. le Pr. Denis VITAL-DURAND
UFR de Médecine Lyon Grange Blanche	Directeur : M. le Pr. Xavier MARTIN
UFR de Médecine Lyon Nord	Directeur : M. le Pr. François MAUGUIERE
UFR de Médecine Lyon Sud	Directeur : M. le Pr. François-Noël GILLY
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : M. le Pr. François LOCHER
UFR d'Odontologie	Directeur : M. le Pr. Jacques DOURY
Institut des Techniques de Réadaptation	Directeur : Mme le Pr. Dominique BOISSON
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directeur : M. le Pr. Pierre FARGE

#### **SCIENCES**

UFR de Biologie	Directeur : M. le Pr. Georges BOSQUET
UFR de Chimie et Biochimie	Directeur : M. le Pr. Jean-Pierre SCHARFF
UFR de Mathématiques	Directeur : M. le Pr. Marc CHAMARIE
UFR de Physique	Directeur : M. le Pr. Jean-Louis VIALLE
UFR Sciences de la Terre	Directeur : M. le Pr. Pierre HANTZPERGUE
Département 1er cycle Sciences	Directeur : M. Jean-Claude DUPLAN
Observatoire de Lyon	Directeur : M. le Pr. Roland BACON

#### **SCIENCES ET TECHNOLOGIE**

UFR de Génie Electrique et des Procédés	Directeur : M. le Pr. André BRIGUET
UFR d'Informatique	Directeur : M. le Pr. Marcel EGEA
UFR de Mécanique	Directeur : M. le Pr. Hamda BEN HADID
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. le Pr. Patrice THIRIET
Institut des Sciences et Techniques de l'Ingenieur de Lyon (ISTIL)	Directeur : M. le Pr. Jean-Pierre PUAUX
I.U.T. A	Directeur : M. le Pr. Michel ODIN
I.U.T. B	Directeur : M. le Pr. Gilbert MAREST
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. le Pr. Daniel SERANT

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

## ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon

Doyen : Monsieur le Professeur F. LOCHER

Directeurs Adjoints : Madame B. ASTIER (MCU) – Madame J. BARDON (MCU)

Directeur Administratif : Madame D. GARDETTE

### LISTE DES SOUS COMPOSANTES DE L'ISPB DEPARTEMENTS ET LABORATOIRES

- **LABORATOIRE DE BIOCHIMIE CLINIQUE**  
Monsieur Michel BOUCHERAT (Pr)  
Madame Chantal PERRIER (MCU)  
Monsieur Henri PERRIER (MCU - HDR)
- **LABORATOIRE DE BIOCHIMIE**  
Monsieur Alain PUISIEUX (Pr)  
Monsieur Bernard CLAUSTRE (MCU)  
Madame Caroline LALLE (MCU)  
Monsieur Bruno MATHIAN (MCU - HDR)
- **DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, MICROBIOLOGIE, MYCOLOGIE**
  - **LABORATOIRE DE BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Monsieur Pierre PERNIN (Pr)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU)
  - **LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**  
Madame Brigitte DURAND (MCU)
  - **LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE**  
Monsieur Jacques BIENVENU (Pr)  
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
  - **LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE DE MICROBIOLOGIE**  
Monsieur Jean FRENEY (Pr)  
Madame Janine ANDRE (MCU - HDR)  
Madame Marie-Andrée MAZOYER (MCU - HDR)  
Madame Florence MORFIN (MCU)
  - **LABORATOIRE DE MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**  
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)  
Monsieur Arnaud CARLOTTI (MCU - HDR - en délégation)  
Monsieur Frédéric LAURENT (MCU)  
Madame Monique PORTE (MCU - HDR)
- **LABORATOIRE DES BIOMATERIAUX ET DES DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
- **LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE DE BIOPHYSIQUE**  
Monsieur René BADOR (Pr)  
Monsieur Richard COHEN (MCU - HDR)  
Monsieur Henri DECHAUD (MCU - HDR)  
Monsieur Gérard GALY (MCU - HDR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur Gérard VILLE (MCU - HDR)
- **DEPARTEMENT DE BOTANIQUE, PHARMACOGNOSIE, HOMEOPATHIE**
  - **LABORATOIRE DE BOTANIQUE ET HOMEOPATHIE**  
Monsieur Jean RAYNAUD (Pr)  
Madame Nicole PICHON-PRUM (MCU - HDR)  
Madame Arlette PROLIAC (MCU - HDR)  
Monsieur Joël REYNAUD (MCU - HDR)
  - **LABORATOIRE DE PHARMACOGNOSIE**  
Monsieur Jean RAYNAUD (Pr)  
Madame Annie CHABOUD (MCU - HDR)

Monsieur David GUILLET (MCU)

- **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE DE LA FORMATION COMMUNE DE BASE DES ETUDES DE PHARMACIE**
  - **LABORATOIRE DE CHIMIE ANALYTIQUE**  
Monsieur Jean-François SABOT (Pr)  
Monsieur Alain BANNIER (MCU)  
Monsieur Philippe BERNARD (MCU)  
Monsieur Daniel DERUAZ (MCU - HDR)  
Monsieur Jérôme GUITTON (MCU - HDR)  
Monsieur Bruno RIBON (MCU - HDR)  
Monsieur Luc ZIMMER (MCU - HDR)  
Mademoiselle Delphine CHAILLOU (ATER)  
Monsieur Pierre TOULHOAT (PAST)
  - **LABORATOIRE DE CHIMIE PHYSIQUE ET MODELISATION MOLECULAIRE**  
Madame Monique DOMARD (Pr)  
Monsieur Raphaël TERREUX (MCU)
- **LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE**  
Madame Houda FILLION (Pr)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)  
Monsieur Pascal NEBOIS (MCU - HDR)  
Monsieur Félix PAUTET (MCU - HDR)  
Monsieur Abbass TALEB (ATER)
- **LABORATOIRE DE CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Madame Joëlle PARIS (Pr)  
Monsieur Roland BARRET (Pr)  
Monsieur Patrick AUDIN (MCU - HDR)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (ATER)
- **LABORATOIRE DE DERMOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE**  
Madame Marie-France BOBIN (MCU - HDR)  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU)
- **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE**
  - **LABORATOIRE DE PSYCHOPHARMACOLOGIE BIOLOGIQUE**  
Madame Geneviève CHAMBA (Pr)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
  - **LABORATOIRE PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE**  
Monsieur Jacques LEGHEAND (MCU - HDR)  
Madame Dominique MARCEL-CHATELAIN (MCU - HDR)  
Madame Gisèle SOGNO-BAUGUIL (Pr PAST)  
Monsieur Olivier CATALA (MCU PAST)
  - **LABORATOIRE DE NEUROPHARMACOLOGIE ET NEUROCHIMIE**  
Monsieur Bernard RENAUD (Pr)  
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)
- **LABORATOIRE DE GENETIQUE MOLECULAIRE HUMAINE**  
Monsieur Antoon VANDENBERGHE (Pr)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)
- **LABORATOIRE D'INFORMATIQUE APPLIQUEE AUX SYSTEMES FINALISES**  
Monsieur Christian PAULTRE (Pr)  
Monsieur André FAURE (MCU - HDR)  
Madame Chantal NEMOZ (MCU - HDR)
- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE**  
Monsieur Jacques BIENVENU (Pr)  
Madame Anick ROBIN (MCU - HDR)

- **DEPARTEMENT DE PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE ET ORGANISATION ANIMALE**  
Madame Anne-Françoise PETAVY (Pr)  
Madame Marie-Elisabeth SARCIRON (Pr)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Monsieur Philippe LAWTON (MCU)
- **DEPARTEMENT DE PHARMACIE CLINIQUE, DE PHARMACOCINETIQUE ET D'EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Roselyne BOULIEU (Pr)  
Madame Magali BOLON (MCU)  
Monsieur Michel TOD (PAST)
- **LABORATOIRE DE PHARMACIE GALENIQUE INDUSTRIELLE**  
Madame Françoise FALSON (Pr)  
Monsieur Vincent FAIVRE (MCU)  
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - HDR)
- **LABORATOIRE DE GENIE PHARMACOTECHNIQUE ET BIOGALENIQUE**  
Monsieur Hatem FESSI (Pr)  
Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)  
Madame Stéphanie BRIANCON (MCU - HDR)  
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU)  
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)  
Madame Samira NEDJADI (ATER)
- **DEPARTEMENT DE PHYSIOLOGIE ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**  
Monsieur Jean SASSARD (Pr)  
Monsieur Christian BARRES (Pr)  
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)  
Monsieur Alain BATAILLARD (MCU - HDR)  
Madame Nicole BERNARD (MCU - HDR)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU - HDR.)
- **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE QUALITOLOGIE - MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Hélène HERILIER-JOUVAL (MCU - HDR)  
Monsieur François COMET (MCU)  
Monsieur Gérard EHRSTEIN (MCU PAST)
- **LABORATOIRE DE TOXICOLOGIE ET HYGIENE INDUSTRIELLE**  
Monsieur Paul CHAMBON (Pr)  
Madame Renée CHAMBON (MCU - HDR)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
- **DEPARTEMENT PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**
  - **SERVICE DE DROIT ET ECONOMIE DE LA SANTE**  
Monsieur François LOCHER (Pr)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)  
Mademoiselle Valérie SIRANYAN (ATER)
  - **LABORATOIRE DE SANTE PUBLIQUE**  
Madame Joëlle GOUDABLE (MCU - HDR)  
Monsieur Dominique TREPO (MCU - HDR)
  - **CENTRE DE DOCUMENTATION PHARMACEUTIQUE**  
Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

**MCU – HDR : Maître de Conférences des Universités Habilité à Diriger des Recherches**

# REMERCIEMENTS

Pour mener à bien la réalisation de cette thèse, j'ai, au cours des derniers mois, sollicité de nombreuses personnes, tant pour leurs compétences sur le Tarif Forfaitaire de Responsabilité, que pour leurs précieux conseils.

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur François Locher, Professeur de droit pharmaceutique à la Faculté de Pharmacie de Lyon, d'avoir accepté de présider le jury lors de ma soutenance, ce 8 décembre. Merci aussi de m'avoir permis de terminer mes études de Pharmacie par un troisième cycle de marketing à l'ESSEC.

Je remercie Monsieur Hans-Martin Späth, Maître de Conférence à la Faculté de Pharmacie de Lyon, qui m'a fait découvrir l'économie de la santé.

Merci également à Madame Florence Baron, qui m'a accueillie en pharmaco-économie chez MAPI Values lors de mon stage de 5<sup>ème</sup> année. Grâce à elle, j'ai pu découvrir le monde de l'entreprise et confirmer mon orientation vers l'économie de la santé.

Je remercie enfin Mademoiselle Marie Jacomet pour son aide tout au long de l'élaboration et de la rédaction de cette thèse.

Je tiens à remercier particulièrement Mademoiselle Angélique Poyet pour ses conseils dans l'organisation de ma soutenance.

# ABREVIATIONS

**ACOSS** : Agence Centrale des Organismes de Sécurité Sociale

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

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

**ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu

**CA** : Chiffre d'Affaires

**CCP** : Certificat Complémentaire de Protection

**CEPS** : Comité Economique des Produits de Santé

**CMU** : Couverture Médicale Universelle

**CNAM** : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**FNMF** : Fédération Nationale de la Mutualité Française

**GEMME** : GÉNérique MÊme MEDicament

**GERS** : Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation des Statistiques

**HMO** : Health Maintenance Organization

**INPI** : Institut National de la Propriété Industrielle

**LEEM** : Les Entreprises du Médicament

**OEB** : Office Européen des Brevets

**ONDAM** : Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie

**OTC** : Over The Counter

**PFHT** : Prix Fabricant Hors Taxe

**PIB** : Produit Intérieur Brut

**PLFSS** : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale

**PPTTC** : Prix Public Toutes Taxes Comprises

**R&D** : Recherche et Développement

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**RMO** : Références Médicales Opposables

**SMR** : Service Médical Rendu

**TFR** : Tarif Forfaitaire de Responsabilité

**TTC** : Toutes Taxes Comprises

**UE** : Union Européenne

# REPERTOIRE DES TABLEAUX

TABLEAU N°1 : MARGES DES GROSSISTES REPARTITEURS ET DES PHARMACIENS .....	22
TABLEAU N°2 : LES PREMIERS MARCHES PHARMACEUTIQUES MONDIAUX EN 2002.....	24
TABLEAU N°3 : LES VINGT PREMIERS GROUPES MONDIAUX EN 2002 .....	24
TABLEAU N°4 : EVOLUTION DE 2001 A 2002 DES VENTES EN VILLE DE MEDICAMENTS REMBOURSABLES .....	26
TABLEAU N°5 : LES DIX PREMIERS LABORATOIRES DE GENERIQUES EN FRANCE EN 2002 .....	35
TABLEAU N°6 : LE MARCHE DES MEDICAMENTS GENERIQUES EN 2002 .....	36
MILLIONS D'UNITES / MILLIONS D'EUROS .....	36
TABLEAU N°7 : DES BREVETS QUI EXPIRENT... ..	38
TABLEAU N°8 : PENETRATION DES GENERIQUES EN 2000 .....	44
TABLEAU N°9 : RESULTATS DE L'ENSEMBLE DES REGIMES DE BASE ET COMPLEMENTAIRES (EN MILLIARDS D'EUROS).....	50
TABLEAU N°10 : CLASSIFICATION DES SCHEMAS DE REFERENCE PRICING EXISTANT, SELON LE NIVEAU D'INTERCHANGEABILITE ET DE PROTECTION DES MEDICAMENTS CONCERNES .....	56
TABLEAU N°11 : IMPACT GLOBAL (MILLIONS D'EUROS, SUR LES DONNEES DE MAI 2003) .....	67
TABLEAU N°12 : IMPACT DU TFR POUR LES <i>PRINCEPS</i> (MILLIONS D'EUROS, SUR LES DONNEES DE MAI 2003).....	72
TABLEAU N°13 : IMPACT POUR LES GENERIQUES (MILLIONS D'EUROS, SUR LES DONNEES DE MAI 2003).....	74

# REPERTOIRE DES FIGURES

FIGURE N°1 : DE L'IDEE AU PRODUIT : GENESE D'UN MEDICAMENT.....	16
FIGURE N°2 : EVOLUTION DU COUT D'UNE MOLECULE INNOVANTE DE 1976 A 2000 .....	17
FIGURE N°3 : CYCLE ECONOMIQUE DU MEDICAMENT .....	18
FIGURE N°4 : COMPOSITION DU PRIX TTC DU MEDICAMENT REMBOURSABLE EN FRANCE .....	22
FIGURE N°5 : REPARTITION DU CA FRANCE DE L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT EN 2002.....	26
FIGURE N°6 : LES GROUPES GENERIQUES AU SEIN DU REPERTOIRE.....	29
FIGURE N°7 : EVOLUTION DU MARCHE DES GENERIQUES DE 2000 A 2002 .....	36
FIGURE N°8 : EVOLUTION DE LA PART DES GENERIQUES AU SEIN DU REPERTOIRE .....	37
FIGURE N°9 : REPARTITION DU MARCHE OFFICINAL EN VALEUR (EN % DU CA OFFICINAL, PFHT) SELON L'AGE DES PRESENTATIONS EN 2002 .....	42
FIGURE N°10 : SOLDE DE LA SECURITE SOCIALE .....	49
FIGURE N°11 : VIGNETTES DE PRODUITS SOUS TFR.....	63

# INTRODUCTION

La France s'est engagée, depuis le renouvellement politique de 2002, dans une série de révolutions majeures influant sur son système de santé. Le paysage dans lequel évolue l'industrie pharmaceutique a de ce fait été significativement modifié : perspectives de réforme de l'Assurance Maladie (périmètre et gouvernance), réflexions sur une médicalisation de l'ONDAM (Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie), plan hôpital 2007, plan cancer, loi d'orientation de santé publique, poursuite de la régionalisation, sont autant de mouvements profonds qui façonneront la production de soins de la période à venir.

Parallèlement, le cadre de la régulation économique du prix du médicament a été profondément remanié. Le renouvellement de la Commission de la Transparence mi-2003 et les inflexions consécutives de son fonctionnement, l'intérêt renouvelé de la Direction Générale de la Santé pour les questions relatives au médicament, la mise en place du nouvel accord-cadre entre l'Etat et le LEEM (Les Entreprises du Médicament), la publication envisagée du décret de rétrocession, bouleversent le cadre établi jusqu'ici pour codifier les relations entre l'Administration et les entreprises du médicament.

Les mesures pour dérembourser certains médicaments, favoriser la prescription des génériques, instaurer des forfaits de remboursements, mais aussi pour accélérer la mise sur le marché et accorder une plus grande liberté tarifaire pour les molécules les plus innovantes, sont avancées, et parfois différées, avec la plus grande prudence. Il semble que les acteurs de la santé, patients, médecins, pharmaciens..., sont disposés à changer leur comportement.

Parmi les nombreuses réformes récentes ou en préparation, il en est une qui fait actuellement beaucoup de bruit dans le microcosme pharmaceutique. « La Sécu démarque les remèdes de marque », « Mattei m'a tuer », « TFR, pour faire des économies à tout prix »... Le Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) suscite de nombreuses polémiques, aussi bien dans

le monde de l'industrie du médicament, qu'au niveau des plus hautes instances gouvernementales.

Dans le contexte économique et social actuel, le TFR s'inscrit dans cette logique de promotion des génériques et de responsabilisation des acteurs de santé, à l'image de ce qui s'est fait dans d'autres pays. Quels sont les impacts attendus d'une telle mesure ? Comment les laboratoires innovants font-ils face au raz-de-marée « génériques » voulu par le gouvernement ? Une telle mesure va-t-elle profondément changer leurs stratégies marketing ?

**PREMIÈRE PARTIE :**

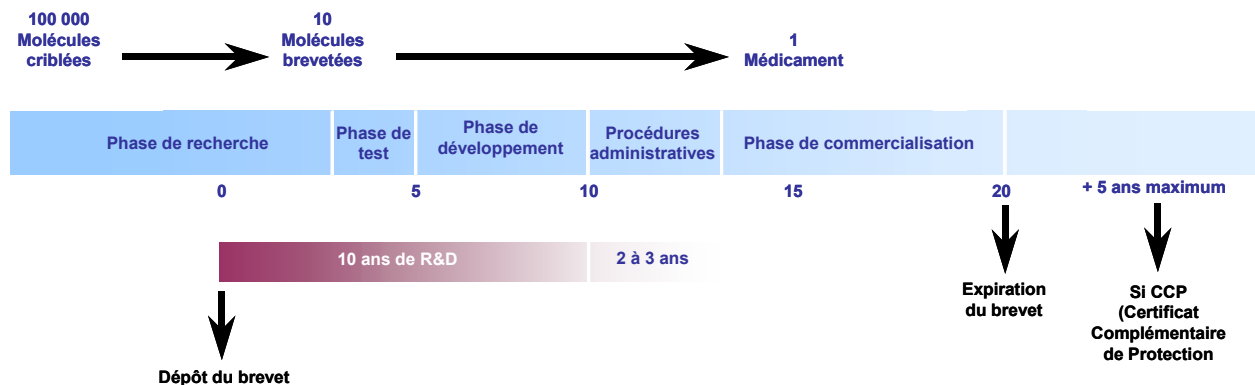
**DU *PRINCEPS* AU GÉNÉRIQUE**

# 1. MEDICAMENT EN FRANCE

## 1.1. Un brevet pour protéger le *princeps*

La figure ci-dessous résume les étapes nécessaires à la mise sur le marché d'un nouveau médicament : le chemin de l'innovation est long.

Figure n°1 : De l'idée au produit : genèse d'un médicament

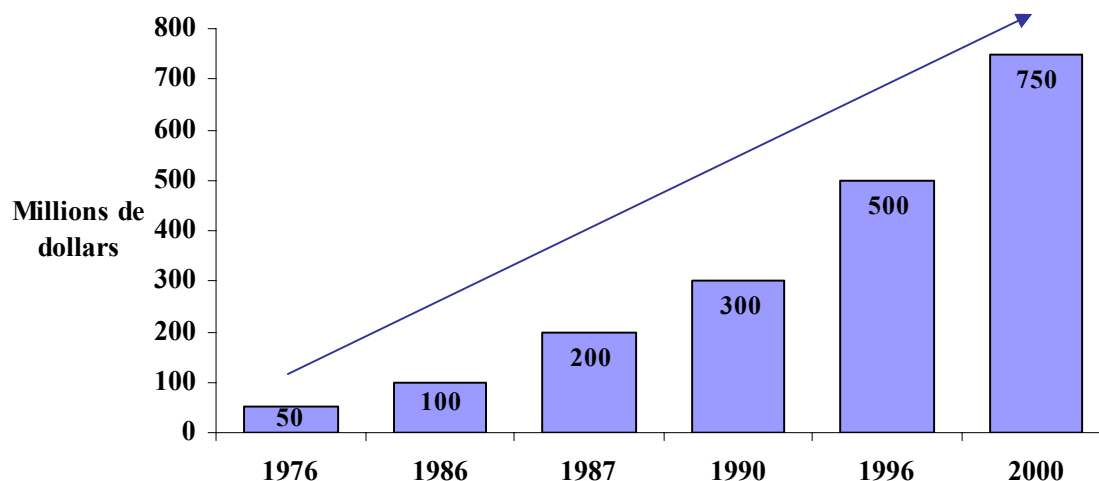


Source : LEEM, 2003

Les investissements de recherche et développement (R&D) conduits par l'industrie pharmaceutique ont un résultat très aléatoire : sur 100 000 molécules criblées, 10 feront l'objet d'un dépôt de brevet et 1 parviendra à passer toutes les étapes de tests et d'essais cliniques. Ensuite, le médicament doit suivre des procédures administratives, particulièrement longues en France. Après obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), le médicament est évalué par la Commission de la Transparence et son prix est ensuite fixé lors des négociations avec le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) (1).

Il faut environ douze ans avant la mise sur le marché du médicament. La mise au point d'une nouvelle molécule représente donc un investissement financier qui ne cesse d'augmenter, et qui atteint aujourd'hui environ 800 millions d'euros (1).

**Figure n°2 : Evolution du coût d'une molécule innovante de 1976 à 2000**

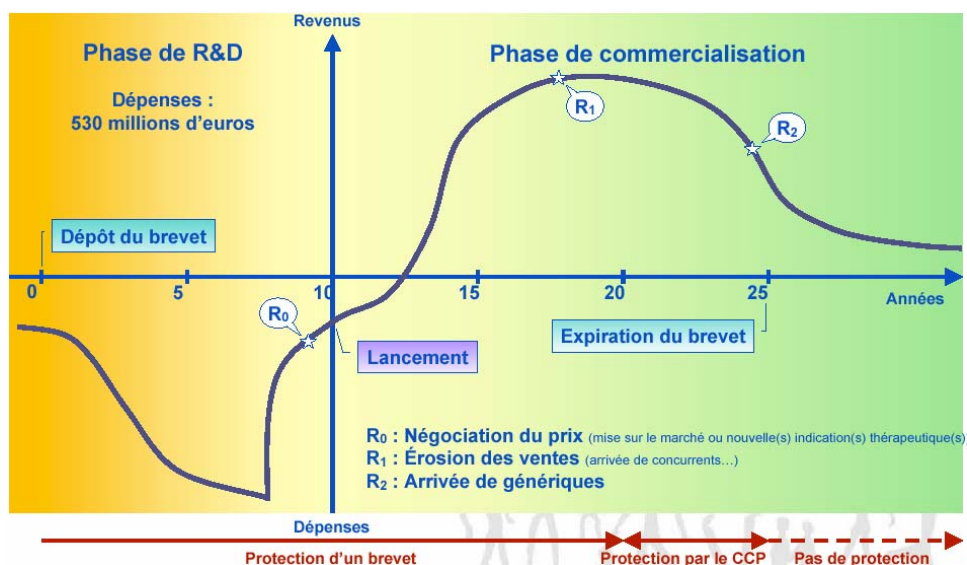


Source : LEEM, 2003

L'amortissement financier de ces travaux ne peut se faire qu'au plan mondial, et ceci est encore plus vrai compte tenu de l'arrivée tardive des médicaments sur les marchés et de la concurrence précoce des génériques.

En raison des coûts avancés par les laboratoires pendant les étapes de R&D et d'enregistrements administratifs divers, le brevet, qui permet de protéger l'innovation, est essentiel au financement de la recherche.

Figure n°3 : Cycle économique du médicament



Source : LEEM, 2003

En effet, il confère à son propriétaire un droit exclusif d'exploitation de l'invention, sur un territoire défini. Sa durée étant de vingt ans, il doit débiter dès l'identification de la molécule. L'innovation ne bénéficie alors d'une protection commerciale effective que de dix ans en moyenne. Sa durée doit être suffisante pour permettre un retour sur investissement maximum en un minimum de temps, avant l'arrivée des génériques (2).

Pour qu'une invention soit protégée, il faut qu'elle réponde à trois critères de brevetabilité (3) :

- Critère de nouveauté : l'invention est considérée comme nouvelle si elle n'est pas comprise dans l'état de la technique (c'est-à-dire si elle n'a pas été rendue accessible au public avant la date de dépôt du brevet, par une description orale ou écrite, un usage ou tout autre moyen) ;
- Application industrielle : l'invention doit avoir des applications industrielles dès lors que son objet peut être fabriqué ou utilisé dans l'industrie ;
- Activité inventive : une invention est considérée comme inventive si pour un homme du métier, elle ne découle pas de manière évidente de l'état de la technique.

Cependant, le brevet ne constitue pas une garantie de qualité du médicament : seule l'AMM assure l'efficacité et la sécurité d'utilisation du médicament.

Il existe trois types de brevets (3). Le premier est le plus général : il porte sur la molécule chimique. L'invention portant sur un médicament ne peut être valablement brevetée que si elle a pour objet un produit, une substance ou une composition présentée pour la première fois comme constituant un médicament. Il est impossible de breveter la deuxième application thérapeutique d'un médicament, les méthodes de traitement chirurgical ou thérapeutique du corps humain et les méthodes de diagnostic appliquées au corps humain. Enfin, le corps humain, ses éléments et ses produits ne peuvent faire l'objet d'un brevet (article L611-16 du Code de la Propriété Intellectuelle).

Le deuxième type de brevet est le brevet de synthèse : le procédé de fabrication d'un produit peut être protégé.

Le dernier type est le brevet de formulation : il porte sur la forme, la formulation galénique, les associations avec d'autres principes actifs...

Ces deux derniers types peuvent prendre le relais du brevet portant sur la molécule et prolonger ainsi la protection du produit. Ils représentent donc des stratégies de protection contre les concurrents qui souhaiteraient produire des génériques de ces *princeps* (cf. 2. La politique des génériques).

Il existe actuellement trois procédures permettant d'obtenir un brevet (3) :

- La voie nationale : en France, la demande s'effectue auprès de l'INPI (Institut National de la Propriété Industrielle). L'invention n'est alors protégée que sur le territoire français. L'inventeur peut ensuite à partir de ce premier dépôt national demander des extensions dans différents pays.

- La procédure européenne : la demande s'effectue auprès de l'OEB (Office Européen des Brevets). Ce brevet permet d'obtenir une protection ayant les mêmes effets qu'un brevet national dans les pays concernés sur la base d'une seule demande et suivant une procédure unique de délivrance. Ainsi, obtenir un brevet européen constitue un gain de temps et d'argent.
- L'échelon international : cette procédure permet, à partir d'une demande unique, d'obtenir un brevet national dans 112 pays. Chacun des offices nationaux ou régionaux (l'OEB, par exemple) récepteurs traite la demande selon ses règles propres.

Le brevet peut être prolongé par un certificat complémentaire de protection (CCP), spécifique au médicament (2). Ce certificat a été adopté en 1992, par le Conseil des ministres européens. Il prend effet à expiration du brevet de base. Sa durée ne peut excéder cinq ans au terme du brevet et quinze ans après la demande d'AMM. Ce règlement a été très bien accueilli par les laboratoires innovants, dans la mesure où il retarde l'entrée des génériques sur le marché, et où il permet un meilleur retour sur investissement, notamment dans des pays comme la France, où le prix du médicament est faible, et où le temps est donc un paramètre clé.

## **1.2. Le prix d'une boîte de médicament**

Alors que la réglementation relative à la mise sur le marché des médicaments est largement harmonisée, d'importantes disparités demeurent dans l'Union Européenne (UE) concernant les mécanismes de fixation des prix et des remboursements par les organismes de protection sociale. Même si elle est quelquefois évoquée, l'idée d'un prix européen harmonisé n'est toujours pas à l'ordre du jour. Néanmoins, quelques principes d'organisation, formalisés dans le cadre d'une directive européenne, sont communs aux pays de l'UE (1) :

- La reconnaissance de la possibilité pour les états membres de contrôler les prix des médicaments ou de restreindre la gamme des médicaments couverts par les systèmes nationaux d'Assurance Maladie ;
- Le délai de 180 jours à compter de la demande concernant la décision administrative relative au prix-remboursement ;
- L'obligation de transparence et de motivation des mesures prises en matière de prix et de remboursement ;
- Le délai de 90 jours à compter de la réception de la demande concernant l'adoption et la communication au laboratoire de la décision relative à la demande de remboursement par la Sécurité Sociale.

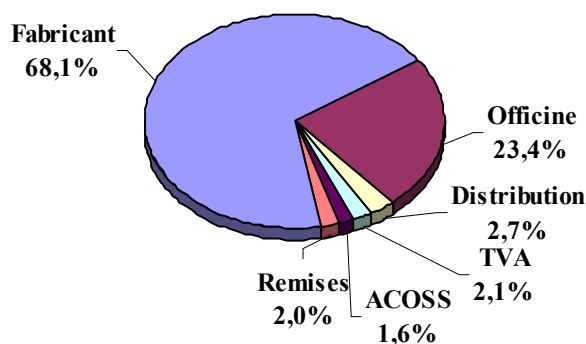
### **1.2.1. Médicaments remboursables**

Le mode de fixation des prix des médicaments remboursables diffère à travers l'Europe. La fixation du prix est libre en Allemagne, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni...

En revanche, en France, comme en Belgique ou en Espagne, le prix des médicaments remboursables est administré. Il est soumis à une réglementation prévue par le Code de la Sécurité Sociale, et est fixé par convention entre chaque entreprise et le CEPS.

Le prix est déterminé en fonction de cinq éléments : l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) du médicament, évaluée par la Commission de la Transparence ; les volumes de ventes prévisionnels ou observés ; les conditions d'utilisation du médicament ; le prix des classes/produits comparables ; la prise en compte de l'effort de R&D.

Figure n°4 : Composition du prix TTC du médicament remboursable en France (4)



ACOSS : Agence Centrale des Organismes de Sécurité Sociale

Sources : Pharmaceutiques, 2003

La distribution est essentiellement effectuée par les grossistes répartiteurs. Leurs marges et celles des pharmaciens se décomposent de la façon suivante.

Tableau n°1 : Marges des grossistes répartiteurs et des pharmaciens

	PFHT*		Remarque
	< 22,87 euros	> 22,87 euros	
<b>Grossistes</b>	10,74%	6%	Une troisième tranche assortie d'un taux moindre sera créée (100 millions d'euros d'économies attendues)
<b>Pharmaciens d'officine</b>	26,1%	10%	- Forfait de 0,53 euro par boîte délivrée - Forfait additionnel de 0,3 euro pour les produits à délivrance particulière

La TVA de 2,1% est calculée sur le prix public hors taxes (PPHT).

\* PFHT : Prix Fabricant Hors Taxe

Source : PLFSS pour 2004, Pharmaceutiques, 2003

### **1.2.2. Médicaments non remboursables**

Le prix des médicaments non remboursables par la Sécurité Sociale est fixé librement par les entreprises. L'état ne favorise pas, pour le moment, le développement de l'automédication, à la différence des pays voisins.

### **1.2.3. Médicaments vendus aux hôpitaux**

Le prix des médicaments vendus aux hôpitaux est également libre depuis 1987. Leurs achats par les établissements publics de santé sont régis par le code des marchés publics.

## **1.3. Marché du médicament**

### **1.3.1. Dans le monde**

En 2002, le marché mondial du médicament a été évalué à 430,3 milliards de dollars. Entre 1992 et 2002, sa répartition par zone géographique a beaucoup évolué. Ainsi, en dix ans, les États-Unis sont passés d'un peu plus de 30% à 49% du marché mondial, tandis que l'Europe passait de 33% à 25%. Le Japon est passé de 17% à 12%. L'Allemagne et la France sont les deux premiers marchés européens (1).

**Tableau n°2 : Les premiers marchés pharmaceutiques mondiaux en 2002**

	<b>Part de marché</b>
<b>Etats-Unis</b>	49%
<b>Japon</b>	12%
<b>Allemagne</b>	6%
<b>France</b>	5%
<b>Italie</b>	4%
<b>Royaume-Uni</b>	3%
<b>Canada</b>	2%
<b>Espagne</b>	2%

*Source : LEEM, 2003*

Les vingt premiers groupes mondiaux en 2002 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau n°3 : Les vingt premiers groupes mondiaux en 2002**

<b>Rang</b>	<b>Groupe</b>	<b>Part de marché</b>	<b>Rang</b>	<b>Groupe</b>	<b>Part de marché</b>
<b>1</b>	Pfizer	10,4%	<b>11</b>	Abbott	2,9%
<b>2</b>	GlaxoSmithKline	7,0%	<b>12</b>	Eli Lilly	2,5%
<b>3</b>	Merck & Co	5,0%	<b>13</b>	Schering-Plough	2,3%
<b>4</b>	Johnson & Johnson	4,6%	<b>14</b>	Takeda	1,7%
<b>5</b>	AstraZeneca	4,5%	<b>15</b>	Sanofi-Synthelabo	1,5%
<b>6</b>	Novartis	4,1%	<b>16</b>	Amgen	1,4%
<b>7</b>	Aventis	3,6%	<b>17</b>	Boehringer Ingelheim	1,4%
<b>8</b>	BMS	3,6%	<b>18</b>	Bayer	1,4%
<b>9</b>	Roche	3,1%	<b>19</b>	Schering AG	0,9%
<b>10</b>	Wyeth	2,9%	<b>20</b>	Eisai	0,9%

*Source : LEEM, 2003*

### 1.3.2. En France

#### 1.3.2.1. Les ventes totales de médicament

En 2002, la croissance générale des ventes de médicaments a sensiblement ralenti par rapport aux années précédentes : 5,7 % contre 7,7 % en 2001 comme en 2000 (1).

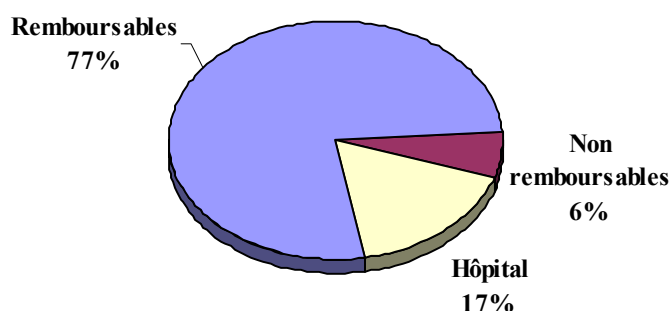
Cette croissance relativement modeste tient à des facteurs conjoncturels, mais aussi plus permanents et peut-être porteurs d'une inflexion à la baisse de la tendance.

- Facteurs conjoncturels : fortes baisses de prix ; absence quasi-totale de transferts de dépenses de l'hôpital vers la ville ; situation épidémique particulièrement favorable.
- Facteurs structurels et probablement plus durables : accélération des ventes de génériques ; moindre progression des antibiotiques, supérieure à ce que pouvait expliquer la conjoncture épidémique (succès obtenu par les campagnes de l'État et de l'Assurance Maladie) ; raréfaction de l'apparition d'innovations significatives et coûteuses sur des médicaments destinés à de très larges populations (antiulcéreux, nouvelles classes d'antihypertenseurs, antidépresseurs, etc.). au profit de découvertes portant sur des médicaments qui, même si leur coût unitaire peut être très élevé, s'adressent à des populations de malades plutôt étroites et bien identifiables.

L'année 2002 paraît avoir montré les premiers signes de ce phénomène de ralentissement des ventes de médicaments (5).

La figure ci-dessous illustre la répartition du chiffre d'affaires (CA) France de l'industrie du médicament en 2002.

Figure n°5 : Répartition du CA France de l'industrie du médicament en 2002.



Source : LEEM, 2003

Ainsi, 76,5% du marché du médicament en France est réalisé sur des médicaments remboursables.

#### 1.3.2.2. Les ventes de médicaments remboursables

Le CA en médicaments remboursables en ville s'est élevé à 14,93 milliards d'euros (PFHT), soit +4,2% par rapport à 2001 (14,33 milliards d'euros), contre 7,2% en 2001 et 8,9% en 2000 (5).

L'évolution du marché en volume est globalement stable depuis 1996. En 2002, par rapport à 2001, le volume des ventes en officine (nombre de boîtes) s'est accru de 0,7 %. L'augmentation de 3,5% du PFHT moyen des boîtes vendues conduit donc à la croissance constatée des ventes (chiffre d'affaires hors taxe, CAHT) de 4,2%.

Tableau n°4 : Evolution de 2001 à 2002 des ventes en ville de médicaments remboursables

	Milliards de boîtes	Milliards d'euros		Prix moyen de la boîte en euros	
	Volume	CAHT	CATTC	PFHT	PPTTC
<b>2001</b>	2,71	14,33	21,20	5,29	7,83
<b>2002</b>	2,73	14,93	22,00	5,47	8,07
<b>Evolution 2001-2002</b>	0,7 %	4,2 %	3,8 %	3,4 %	3,1 %

Source : CEPS, 2003

En 2002, par rapport à la croissance du CAHT de 4,2%, celle du chiffre d'affaires en prix public toutes taxes comprises (CATTC) a été moins rapide pour s'établir à 3,8 %. La marge moyenne totale de 47,4% en 2002, est en diminution de 0,5 point par rapport à 2001 (47,9%) : déplacement du marché vers des produits plus chers (suite aux déremboursements) dont le taux de marge, du fait de la dégressivité, est moins important. L'augmentation du prix public toutes taxes comprises (PPTTC) de la boîte est moins forte : 3,1%. Cette réduction du taux de marge moyen a été freinée par la forte progression des génériques, dont le taux de marge est, pour un même niveau de PFHT, plus élevé que celui des médicaments sous brevet (5).

## 2. POLITIQUE DES GENERIQUES

Le développement des génériques est aujourd'hui une priorité nationale, comme en témoignent notamment les décisions prises par l'Etat en 2002, et reconduites et renforcées en 2003.

### 2.1. Définition du générique

Un médicament générique est une copie du médicament *princeps*, développée et commercialisée par un autre laboratoire, lorsque celui qui a découvert ce médicament a perdu l'exclusivité de sa commercialisation à l'expiration de son brevet.

Sa définition exacte se trouve dans le Code de la Santé Publique, à l'article L5121-1 :

« Sans préjudice des dispositions des articles L611-2 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 a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. La spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique. En l'absence de spécialité de référence, un groupe générique peut être constitué de spécialités ayant la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont le profil de sécurité et d'efficacité est équivalent. Pour l'application du présent article, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. ».

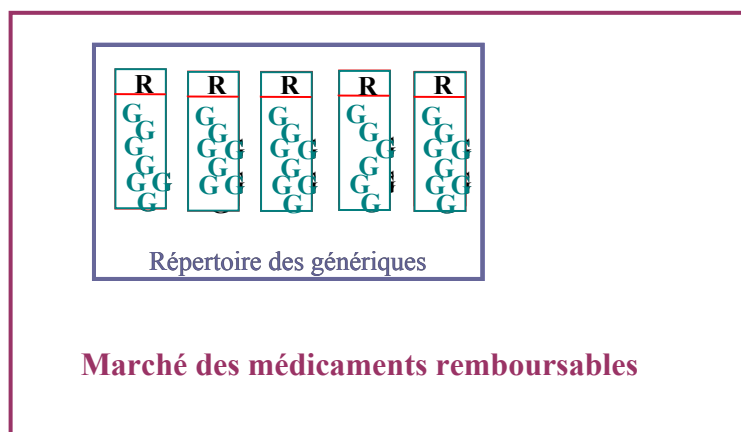
La bioéquivalence implique une biodisponibilité identique entre le médicament *princeps* et son générique. La biodisponibilité est définie par la quantité de principe actif qui

arrive dans la circulation générale, par la vitesse avec laquelle elle l'atteint, par la fraction de la dose résorbée et par la vitesse de cette résorption.

Comme tout médicament industriel et conformément au Code de la Santé Publique, un générique ne peut être commercialisé qu'après avoir obtenu une AMM. Cependant, avant de déclencher toute procédure d'AMM, le laboratoire doit s'assurer que le médicament *princeps* est commercialisé et autorisé en France ou dans un autre pays de l'UE depuis au moins dix ans. Ces génériques relèvent alors d'une demande d'AMM dite «allégée», puisqu'il ne sera pas nécessaire de fournir les résultats des études pharmacotoxicologiques et cliniques déjà acquises pour le médicament *princeps*. Seuls les essais de bioéquivalence sont nécessaires (6).

Un Répertoire de génériques, émis par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et publié au *Journal Officiel*, présente les génériques et leur médicament *princeps* par groupe générique, en précisant leur dosage et leur forme pharmaceutique, ainsi que les excipients à effet notoire qu'ils contiennent (6).

Figure n°6 : Les groupes génériques au sein du Répertoire



Les groupes génériques sont regroupés par principe actif, désigné par sa DCI (Dénomination Commune Internationale), son dosage et sa forme galénique. Un groupe générique comprend, d'une part, une spécialité de référence (le médicament princeps), identifiée par la lettre R et, d'autre part, les spécialités qui en sont génériques, classées par ordre alphabétique et identifiées par la lettre G.

N'ayant pas à supporter les coûts très importants de R&D des médicaments, ils sont commercialisés avec un prix inférieur de 30% à celui des *princeps*.

## **2.2. Les dates clés de l'histoire politique des génériques**

Après l'échec d'une politique du médicament dite « équivalents thérapeutiques », l'Etat français n'a que tardivement mis en place un cadre juridique en faveur des génériques.

En **1994** est remis au ministre délégué à la santé de l'époque, Philippe Douste-Blazy, le rapport DORION sur le développement des génériques et le remboursement forfaitaire de tous les médicaments d'une même classe thérapeutique, qui souligne l'importance du développement des médicaments génériques « aussi bien en considération de l'avantage que la France peut en tirer du point de vue des dépenses de son Assurance Maladie, qu'au regard de la position de ses entreprises par rapport aux autres sur le marché des génériques ». Ce n'est qu'à partir de ce moment là que les premières mesures seront prises.

En janvier **1996**, les premiers génériques sous DCI sont mis sur le marché français. C'est finalement l'ordonnance du 24 avril 1996, relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins, qui a donné force de loi à la définition du générique.

En mars **1997**, un décret est publié concernant la création du Répertoire des génériques, la définition de la biodisponibilité et de la bioéquivalence, les conditions d'exonération de ces études et la dénomination des génériques.

Plus d'un an après, en septembre **1998**, un protocole d'accord est signé entre l'État et les pharmaciens, ouvrant la voie au développement du générique à travers la mise en place du droit de substitution.

Ce n'est que depuis **1999** que les génériques sont un des axes importants de la politique du médicament. Cela s'illustre avec l'adoption de la loi de financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour 1999, qui reconnaît aux pharmaciens d'officine un droit de substitution. Il est soumis à trois conditions. La substitution doit être faite au sein du même groupe générique. Ensuite, le prescripteur ne doit pas s'y être formellement opposé en écrivant la mention NS «Non Substituable». Enfin, la substitution ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'Assurance Maladie supérieure à un plafond fixé par décret. À l'inverse, le pharmacien n'est pas tenu de délivrer le générique le moins cher de sa classe. La référence permettant au pharmacien d'exercer légalement son droit de substitution est le Répertoire des groupes génériques établi par l'AFSSAPS (7).

Ce droit de substitution est accompagné d'incitations financières. Les pouvoirs publics estiment que l'implication du pharmacien dans le développement du marché des génériques, constitue une responsabilisation supplémentaire du pharmacien dans la maîtrise des dépenses de santé et la sauvegarde de la Sécurité Sociale. En définitive, le droit de substitution valorise l'image de marque du pharmacien : il n'apparaît plus comme un simple exécuteur d'ordonnance, et de nouvelles relations peuvent s'installer avec le médecin et le patient ; de plus, il devient un acteur de la sauvegarde de l'Assurance Maladie. Cette réforme alourdit cependant les tâches quotidiennes du pharmacien, qui voit sa responsabilité mise en jeu dans l'exercice du droit de substitution. Il doit être particulièrement vigilant, et notamment pour les génériques contenant des excipients à effets notoires. Cette mesure est donc accompagnée d'incitations financières : la marge du générique est identique en valeur absolue à la marge du médicament *princeps*, afin que les marges du pharmacien et du grossiste-répartiteur ne soient pas affectées par cette démarche.

« Les remises, ristournes et avantages commerciaux et financiers assimilés de toute nature consentis par 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 L601-6 du Code de la Santé Publique, qu'il s'agisse d'un générique ou d'un *princeps* du même groupe générique», dit le Code de la Sécurité Sociale dans son article L138-9. De plus, les génériqueurs ont recours à la « coopération commerciale », pour référencer leurs produits chez les pharmaciens (promotion par les pharmaciens en échange de remises supplémentaires). Cet effort financier est tel qu'aucun laboratoire spécialiste des génériques ne gagne encore d'argent en France. Enfin, une convention signée entre le gouvernement et les syndicats de pharmaciens fixe un objectif de substitution à 35% en valeur, sur le Répertoire.

En octobre 1999, les critères d'admission des génériques au remboursement sont simplifiés : exonération de passage devant la Commission de la Transparence. Seuls peuvent avoir accès au remboursement les génériques commercialisés, soit sous DCI assortie d'une marque ou du nom du fabricant, soit sous une dénomination de fantaisie suivie d'un suffixe «Gé» identifiant la nature générique de la spécialité.

La LFSS **2000** contient une nouvelle disposition en faveur des génériques, qui autorise le directeur de l'AFSSAPS à délivrer une AMM à un générique avant que n'expirent les droits de propriété intellectuelle. Cette disposition permet au génériqueur de commercialiser son produit sitôt les brevets tombés dans le domaine public (8).

Dans la LFSS **2001**, le droit de prescription en DCI est accordé aux médecins (9), et l'accord du 5 juin **2002** passé entre les caisses d'Assurance Maladie et les médecins généralistes prévoit une revalorisation du tarif de consultation en contrepartie de l'engagement à la prescription en DCI (25% des lignes de prescription). Cet accord pourra être étendu aux spécialistes dans le cadre de la nouvelle convention.

En novembre 2002, la taxe sur les ventes directes des médicaments du laboratoire aux officines (instaurée depuis 1998) a été supprimée. Or, la vente directe est le moyen principal de distribution des génériques aux officines.

Dans la LFSS **2003**, une extension de la notion de groupe générique est prévue : « en l'absence de spécialités de référence, un groupe générique peut être constitué de spécialités ayant la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont le profil de sécurité et d'efficacité est équivalent ». Cette modification va permettre la création de groupes de spécialités équivalentes sans spécialité de référence, soumis aux mêmes règles que les autres groupes génériques. Cette nouveauté est très attendue par l'Assurance Maladie, pour l'intégration de groupes comme le paracétamol ou le calcium (10).

La loi offre en outre « la possibilité de limiter la base de remboursement des frais exposés par les assurés au tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) » pour des groupes de génériques appartenant au Répertoire. L'idée est que des spécialités rendant le même service médical, ce qui est le cas des spécialités incluses dans un même groupe générique, relèvent d'une prise en charge identique. Ce TFR est institué en contrepartie d'une meilleure reconnaissance de l'innovation (procédure de dépôt de prix, 11).

Des campagnes de communication ont accompagné l'ensemble de ces mesures. Elles étaient dirigées vers les médecins (fiche de correspondance marque/molécules, argumentaire pour les aider à répondre aux questions de leurs patients), vers les pharmaciens, vers les assurés (messages expliquant les nouveaux tarifs de consultation), et accompagnées de la diffusion de communiqués et de dossiers de presse ainsi que de l'envoi de brochures spécifiques. Durant le premier semestre 2003, le ministère de la Santé a lancé une campagne de promotion des génériques (campagne télévisée, encarts dans la presse..., 12) en même temps que la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), qui a publié un guide pratique

sur la prescription en molécule, ayant comme message : « c'est la molécule qui soigne, et non la marque commerciale ». Les assurés sociaux ont ainsi été sensibilisés aux génériques par ces diverses campagnes d'information venant du ministère, de l'Assurance Maladie, mais aussi de la Mutualité Française ou encore des laboratoires de génériques eux-mêmes.

### **2.3. Marché des génériques**

En France, le marché du générique n'a commencé à vraiment s'organiser qu'à partir de 1996. Ce secteur n'est aujourd'hui pas encore stabilisé. Rachats et fusions continuent de scander la vie des génériqueurs en France, comme dans le reste du monde, car la rentabilité devient de plus en plus difficile à atteindre. La concentration des acteurs semble donc inéluctable. Les laboratoires fabriquant des génériques sont soit des filiales de laboratoires *princeps*, soit d'importants laboratoires de génériques uniquement, soit des petits laboratoires indépendants (13).

**Tableau n°5 : Les dix premiers laboratoires de génériques en France en 2002**

<b>Laboratoire</b>	<b>CA 2002 Millions d'euros</b>	<b>Part de marché 2002 %</b>	<b>Variation sur un an</b>
Merck Génériques	130,3	25,6	+ 44%
Biogaran	121,1	23,8	+ 84%
Teva Classics	62,2	12,2	+ 43%
GNR-Pharma	57,7	11,3	+ 79%
RPG Aventis	39,7	7,8	+ 44%
Irex	37	7,3	+ 16%
EG Labo	21,1	4,2	+ 124%
Ratiopharm	19,2	3,8	+ 25%
G-gam	9	1,8	+ 337%
Qualimed	5	1	-

*Source : Le Figaro, 2003*

Les laboratoires de génériques sont réunis au sein d'un syndicat : le GEMME (Générique Même Médicament), équivalent du LEEM pour les laboratoires de *princeps*.

Après un décollage difficile, les génériques semblent connaître depuis plusieurs mois une croissance très forte.

Globalement, en 2002, les génériques ont représenté 8,4% des ventes en volume et 4,1% du CAHT total (5).

Tableau n°6 : Le marché des médicaments génériques en 2002

Millions d'unités / Millions d'euros

	2000*		2001**		2002***	
	Unités	Valeur HT	Unités	Valeur HT	Unités	Valeur HT
<b>Marché des groupes génériques du Répertoire</b>	543	1960	543	1985	575	2190
<b>Parts de marché des groupes génériques / marché total</b>	20,2%	14,7%	19,9%	13,9%	21,1%	14,8%
<b>Marché des génériques</b>	155	364	182	443	230	609
<b>Parts de marché des génériques / groupes génériques</b>	28,6%	18,6%	33,5%	22,3%	39,7%	27,8%
<b>Parts de marché des génériques / marché total</b>	5,8%	2,7%	6,7%	3,1%	<b>8,4%</b>	<b>4,1%</b>

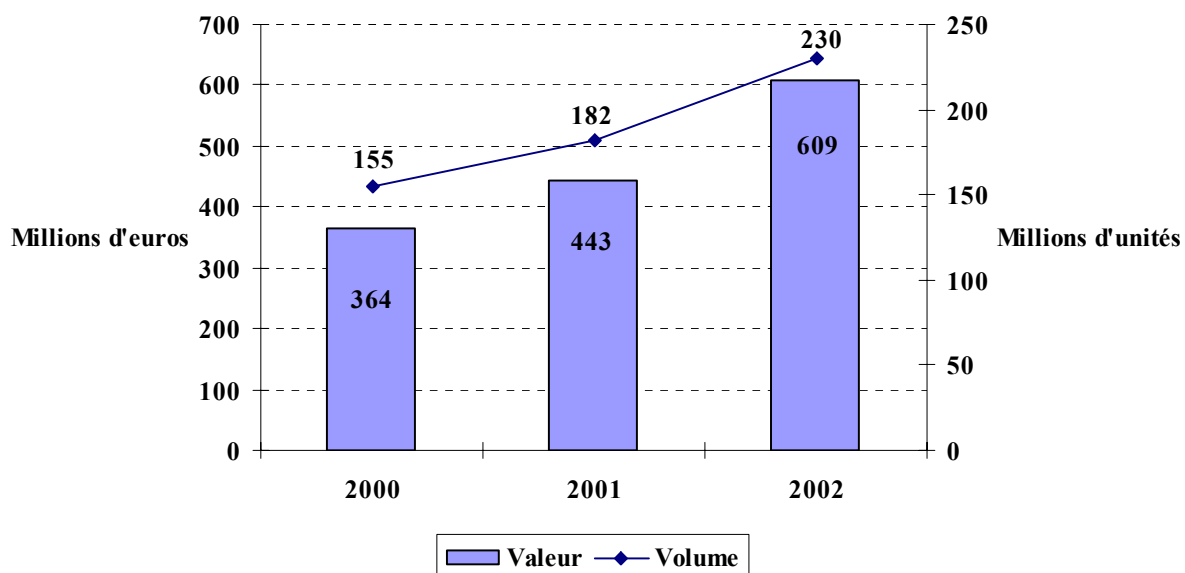
\* Correspondant au Répertoire AFSSAPS paru au JO du 2 septembre 2000

\*\* Correspondant au Répertoire AFSSAPS paru au JO du 21 juin 2001

\*\*\* Correspondant au Répertoire AFSSAPS paru au JO du 27 octobre 2002

Source : CEPS, 2003

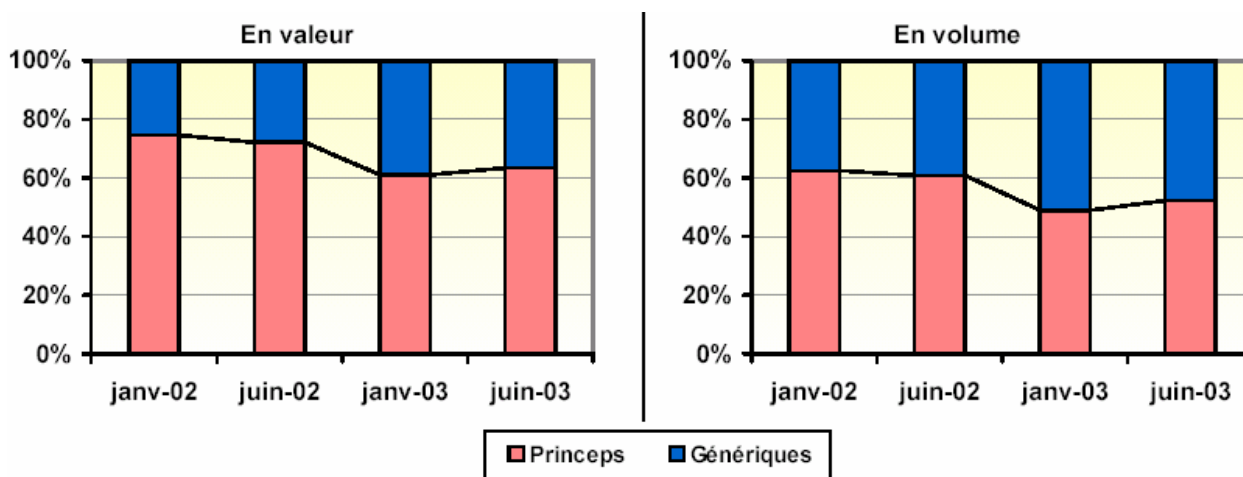
Figure n°7 : Evolution du marché des génériques de 2000 à 2002



De 2001 à 2002, le CAHT du générique a augmenté de 37,5% et le CATTC correspondant s'est accru de 0,78 à 1,06 milliard d'euros, en croissance de 34,7%. L'accélération des ventes de génériques s'est produite au cours du second semestre, suite à l'accord médecins-caisses d'Assurance Maladie du 5 juin 2002 (1, 5, 14).

La prescription en DCI n'explique pas toute cette croissance. Le comportement de nombreux médecins, obstacle direct ou par patient interposé à la substitution, a changé et a permis de remobiliser les pharmaciens. Ainsi, en juin 2003, au sein du Répertoire des génériques, près d'une boîte sur deux était une boîte de générique contre plus d'un tiers en janvier 2002. En valeur, les médicaments génériques représentaient un peu plus d'un tiers du répertoire contre un quart en janvier 2002 (14).

**Figure n°8 : Evolution de la part des génériques au sein du Répertoire**



SOURCE : L'ELM, 2003

Un an après l'accord entre les médecins généralistes et l'Assurance Maladie, le marché des génériques a augmenté de plus de 50% en valeur et de 40% en volume, tandis que le marché des médicaments *princeps* a diminué de près de 20%, aussi bien en valeur qu'en volume. Au final, les effets se compensant, le Répertoire des groupes génériques n'a pas

significativement évolué, ni en valeur ni en volume. À juin 2003, il représentait 13% en valeur et 20% en volume du marché remboursable.

Le Répertoire des groupes génériques est estimé, en année pleine, à 2,1 milliards d'euros (PFHT) et à 575 millions d'unités (14).

Cependant, rien ne dit que l'engagement des médecins à rédiger leurs ordonnances en DCI et en génériques sera durable...

De nombreux blockbusters vont tomber dans le domaine public dans les années à venir. Grâce à eux, d'ici 3 ans, le marché des génériques pourrait presque doubler (15).

**Tableau n°7 : Des brevets qui expirent...**

<b>Année d'expiration du brevet</b>	<b>Molécule (DCI)</b>	<b>Nom commercial en France</b>
2003	Dompéridone	MOTILIUM <sup>®</sup>
	Roxithromycine	RULID <sup>®</sup>
	Céfaclor	ALFATIL <sup>®</sup>
	Ciprofibrate	LIPANOR <sup>®</sup>
	Bisoprolol	SOPROL <sup>®</sup>
	Ofloxacin	OFLOCET <sup>®</sup>
	Amisulpride	SOLIAN <sup>®</sup>
	Alfuzosine	XATRAL <sup>®</sup>
2004	Oméprazole	MOPRAL <sup>®</sup>
	Cétirizine	ZYRTEC <sup>®</sup>
	Zolpidem	STILNOX <sup>®</sup>
	Ciprofloxacine	CIFLOX <sup>®</sup>
	Enalapril/Hydrochlorothiazide	CO-RENITEC <sup>®</sup>
	Captopril/Hydrochlorothiazide	CAPTEA <sup>®</sup>
	Lisinopril	ZESTRIL/PRINIVIL <sup>®</sup>
2005	Simvastatine	ZOCOR <sup>®</sup>
	Perindopril	COVERSYL <sup>®</sup>
	Kétoconazole	KETODERM <sup>®</sup>
	Fluconazole	TRIFLUCAN <sup>®</sup>
	Clarithromycine	ZECLAR <sup>®</sup>
	Sertraline	ZOLOFT <sup>®</sup>
2006	Pravastatine	ELISOR <sup>®</sup>
	Azithromycine	ZITHROMAX <sup>®</sup>
	Tamsulosine	OMIX/JOSIR <sup>®</sup>
	Ramipril	TRIA TEC <sup>®</sup>
	Lisinopril	ZESTORETIC <sup>®</sup>
	Fé lodipine	FLODIL <sup>®</sup>
	Quinapril	ACUITEL/KOREC <sup>®</sup>

*Source : Impact Pharmacien, 2002*

Depuis 1996, le CEPS acceptait toute proposition de prix formulée par un génériqueur pour l'inscription d'un générique, dès lors que le prix proposé était inférieur au moins de 30% au PFHT du médicament *princeps*. Cette pratique correspondait aux génériques de médicaments *princeps* anciennement mis sur le marché, et dont les prix étaient parfois établis à un niveau relativement faible par rapport à ceux pratiqués dans d'autres pays de l'UE. Il n'en n'est plus de même aujourd'hui, alors qu'arrivent à expiration les brevets de molécules plus récentes. Leurs prix en France ont été fixés à des niveaux plus élevés que par le passé, et sensiblement du même ordre que les prix moyens du reste de l'Europe. Dans son rapport d'activité 2001, le CEPS estimait donc justifié un accroissement de l'avantage relatif de prix des génériques et proposait de porter à 40% l'écart de prix entre le médicament *princeps* et le générique, en deçà duquel les propositions de prix des entreprises seraient systématiquement acceptées (5).

En 2002, le prix du générique était inférieur en moyenne de 33% au prix du médicament *princeps*. Le prix moyen HT de la boîte de générique vendue est passé de 2,43 euros à 2,65 euros entre 2001 et 2002, soit une augmentation de 8,8%, tandis que le prix moyen TTC de la boîte augmentait de 6,6%, passant de 4,30 euros à 4,59 euros. L'augmentation du prix combiné à la baisse du taux de marge (de 76,8% à 73,3%) traduit le développement des ventes de génériques correspondant à un répertoire qui de 2001 à 2002 s'est enrichi de classes à prix plus élevé (5).

## 2.4. SWOT

### 2.4.1. Forces (« Strengths »)

- Le prix génériques est moins cher : le CEPS fixe les prix, en général inférieurs de 30 à 40% au médicament *princeps*.
- La procédure de mise sur le marché est simplifiée : la procédure d'AMM est dite « allégée », avec dispensation de certaines études préalables ; les essais de bioéquivalence uniquement sont nécessaires. La procédure peut se faire pendant la durée du monopole du médicament breveté (article L5121-10 du Code de la Santé Publique). Ainsi, la mise effective sur le marché coïncide exactement avec la tombée dans le domaine public du médicament *princeps*.
- L'inscription au remboursement se fait également avec une procédure accélérée.
- Le générique est une « copie » du *princeps*, donc c'est le même produit.
- De plus en plus de laboratoires sont spécialisés en génériques.

### 2.4.2. Faiblesses (« Weaknesses »)

- Les génériques ont une image de produit peu cher et de mauvaise qualité (« cheap »).
- Leur définition est trop restrictive : c'est une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec le médicament *princeps* a été démontrée par des études appropriées ; elle exclut des spécialités qui ont des formes pharmaceutiques ou des dosages différents du médicament *princeps*.
- Le générique n'est pas tout à fait identique au *princeps*, notamment pour les excipients : si ceux-ci ont des effets notoires, ils peuvent ne pas être supportés par les patients.
- La formulation en DCI est incompréhensible pour les patients, et pour les médecins qui n'ont jamais appris à prescrire en DCI.

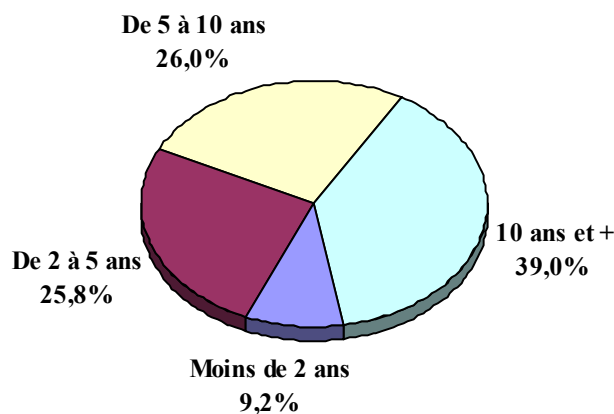
- Les seuls avantages concurrentiels du générique sont son prix et les services offerts par les laboratoires.
- Il n'y a pas d'identité produit, et de différenciation entre les marques de génériques.
- Les pharmaciens limitent le nombre de références, pour négocier sur les volumes.

### **2.4.3. Opportunités (« Opportunities »)**

- Diverses mesures d'incitation à la délivrance des génériques ont été adoptées. Le droit de substitution a été accordé aux pharmaciens et des incitations financières les y encouragent : marges de distribution calculées par référence au prix du médicament *princeps* et non à celui des génériques ; « coopération commerciale ». Les remises et ristournes sont une opportunité pour les génériques à court terme, car ces services ne sont pas offerts par les laboratoires traditionnels. Les médecins peuvent et doivent rédiger au moins 25% de leurs ordonnances en DCI, en échange d'une revalorisation du tarif de leurs consultations (accord du 5 juin 2002).
- La distribution se fait majoritairement par ventes directes du laboratoire aux pharmacies d'officine. L'exonération de la taxe sur les ventes directes en novembre 2002 a contribué au développement de ce canal de distribution pour les génériques.
- Le déficit de l'Assurance Maladie et la mauvaise conjoncture économique de la France sont des facteurs très favorables au développement des génériques.
- Les patients commencent progressivement à accepter des génériques.
- Les génériques bénéficient de la promotion des médicaments *princeps*.
- Il existe un potentiel de forte croissance à l'horizon, car le marché actuel est encore limité : les génériques représentent moins de 6 % du marché (40% Allemagne et Danemark, 22% au Royaume-Uni, 13% aux Pays-Bas). De plus, les brevets de gros médicaments sont arrivés ou vont arriver à échéance (PROZAC<sup>®</sup>, MOTILIUM<sup>®</sup>, ZYRTEC<sup>®</sup>, MOPRAL<sup>®</sup>, ZOCOR<sup>®</sup>...).

Le marché des génériques en France a un potentiel de développement important car les spécialités les plus vendues sont aussi les plus anciennes. 39% des ventes en valeur en officine concernent des molécules de 10 ans et plus (1).

**Figure n°9 : Répartition du marché officinal en valeur (en % du CA officinal, PFHT) selon l'âge des présentations en 2002**



Source : LEEM, 2003

- La création de groupes génériques pour des molécules anciennes dépourvues de spécialités de référence (aspirine, paracétamol...) est également une opportunité pour le développement des génériques.
- Enfin, le tarif forfaitaire de responsabilité est une opportunité théorique pour le développement des génériques.

#### **2.4.4. Menaces (« Threats »)**

- Le régime de propriété industrielle en France est très protecteur : la protection dure vingt ans à partir du dépôt de la demande de brevet et le CCP, de cinq ans maximum, peut être accordé pour prolonger la durée effective de protection. Ce n'est qu'au terme de ces périodes que des médicaments génériques peuvent être commercialisés.
- Les réticences des professionnels sont encore bien présentes : promotion soutenue des laboratoires de *princeps* ; atteinte à la liberté de prescription (suite à l'accord du 5 juin

2002) ; manque d'intérêt des médecins pour les problèmes économiques ; report de leurs prescriptions sur des molécules plus récentes.

- Les patients sont encore très réticents aux génériques, malgré des campagnes récentes de sensibilisation du grand public : ils refusent la substitution par les pharmaciens ; ils croient que le médicament original a des vertus thérapeutiques que n'a pas le générique ; ils n'ont toujours pas confiance dans le générique. Certains patients estiment, parce qu'ils ont cotisé, avoir droit au produit qu'ils veulent ; enfin, les personnes trop âgées changent difficilement leurs habitudes.
- Les encouragements du gouvernement vis-à-vis des génériques sont encore trop récents.
- Les prévisions des ventes sont difficiles.
- Les pratiques commerciales des laboratoires de génériques (remises, ristournes...) sont un frein à long terme au développement des génériques, car elles ne sont pas rentables pour les laboratoires.
- La présence d'excipients à effets notoires dans les formulations des génériques empêchent certains patients d'utiliser certains génériques (problèmes d'allergies).
- Les prix des médicaments remboursables en France sont administrés et plus faibles que dans d'autres pays : ils sont aussi un obstacle au développement des génériques.
- Les patients ne prennent en charge qu'un tiers de leurs dépenses de médicaments : ils sont peu sensibles au prix, donc peu enclins à préférer des génériques.
- Enfin, les stratégies mises en œuvre par les laboratoires de *princeps* lors de la tombée de leurs médicaments dans le domaine public contrecarrent l'arrivée des génériques sur des marchés porteurs. Ces stratégies sont très variées : switch du marché éthique vers l'OTC (Over The Counter), création de nouvelles formes galéniques, nouveaux dosages, modifications très légères de la formule, baisse de prix du médicament *princeps*... (étude CNAM septembre 2003, 16).

- Même si le TFR est une formidable opportunité pour les génériques, l'alignement des médicaments *princeps* au TFR risque au contraire d'être un frein puissant à leur développement.

## 2.5. Les génériques à l'étranger

Dans le contexte de la mise en place d'une nouvelle mesure concernant les génériques, il est intéressant de se pencher sur ce qui s'est fait de l'autre côté de nos frontières (13).

**Tableau n°8 : Pénétration des génériques en 2000**

	Valeur	Volume
<b>Danemark</b>	35%	60%
<b>Allemagne</b>	28%	40%
<b>États-Unis</b>	20%	50%
<b>Royaume-Uni</b>	18%	50%
<b>Pays-Bas</b>	13%	40%
<b>Japon</b>	5%	11%
<b>France</b>	3%	7%
<b>Belgique, Espagne, Italie, Portugal</b>	2-3%	3-6%

Source : Le Figaro, 2003

En 2000, le marché des génériques était très développé au Danemark, aux Etats-Unis, au Royaume-Uni, en Allemagne... (17, 18)

Aux Etats-Unis, la politique « génériques » dépend des types d'assurance. Les génériques y sont très développés : un médicament *princeps* perd 75% de parts de marché après un an de commercialisation du générique équivalent ; en cinq semaines, le générique prend 90% des nouvelles prescriptions de la molécule. Il existe des forfaits de remboursements dans certaines HMO (Health Maintenance Organization).

Au Royaume-Uni, il existe une forte pression du gouvernement en faveur des génériques. La substitution est possible si le nom du médicament est marqué en DCI.

En matière de génériques, les pays nordiques sont très avancés. Au Danemark, dont la première législation pro-génériques remonte à 1991, les ventes de génériques ont atteint 450 millions d'euros en 2001, soit près de 50% des ventes totales de médicaments (environ 60% en volume). Il existe un système de forfaits de remboursement. Les médecins doivent être très précis s'ils veulent refuser le choix du générique.

En Suède, le marché des génériques est stable. Depuis le 1er octobre 2002, il existe également un système de forfait de remboursement : les réactions des laboratoires ont été de s'aligner massivement sur ce tarif de référence.

Le 1er janvier 2003, le gouvernement finlandais a adopté le même système que la Suède. La substitution est possible, si la lettre G est notée sur l'ordonnance, si le patient a donné son consentement et si le prix du produit délivré est moins cher. Le même produit doit être délivré au patient pendant toute la validité de la prescription.

Aux Pays Bas, les génériques représentent un peu plus de 10% du marché en valeur. Le pharmacien est encouragé à substituer des génériques par une rémunération. Il existe aussi un forfait de remboursement.

Enfin, en Allemagne, plus de la moitié du volume des médicaments prescrits en Allemagne sont aujourd'hui des génériques. En 2001, les génériques ont totalisé un chiffre d'affaires de plus de 3,6 milliards d'euros. Adopté en 1989, le système de forfaits de remboursements limite à un certain seuil le remboursement de médicaments équivalents.

En revanche, le marché des génériques est en développement dans des pays comme le Japon, la France, l'Italie, l'Espagne... (17, 18).

En Espagne, les génériques ne représentent que 2% du marché. L'information sur les génériques est principalement dirigée vers les médecins et très peu vers les pharmaciens.

Au Portugal, la substitution n'est pas autorisée. Une législation est en cours pour développer les génériques.

En Italie, les génériques ne représentent qu'1% du marché. Des procédures d'accélération pour l'enregistrement des génériques sont possibles. Le prix d'un générique est environ 80% celui du médicament *princeps*. Il existe aussi un système de prix de référence

En Belgique, où la pénétration des génériques n'est pas non plus très élevée, le pharmacien ne peut pas substituer. Le prix d'un générique est inférieur d'au moins 20% à celui du médicament *princeps*. Il existe un système de remboursement de référence.

Des systèmes de forfaits de remboursement existent également dans d'autres pays, comme l'Australie, le Canada, la Nouvelle-Zélande, la Pologne, la Slovénie...

### **3. CONTEXTE ECONOMIQUE ET SOCIAL TENDU**

Comme dans tous les pays développés, la consommation médicale et la consommation de médicaments tendent à progresser. En 2001, la consommation de soins et de biens médicaux a atteint 127,8 milliards d'euros, soit 2098 euros par habitant. Elle a progressé de 5,8% par rapport à 2000, plus vite que le Produit Intérieur Brut (PIB). Chaque français a consommé en moyenne 448 euros de médicaments et autres produits pharmaceutiques en 2001. Les dépenses « médicaments » atteignent presque 15 milliards d'euros en 2002. La part de la consommation médicale dans le PIB a augmenté beaucoup plus rapidement que celle de la consommation de médicaments : respectivement, de 5,2% en 1970 à 8,7% en 2001, contre 1,3% en 1970 à 1,9% en 2001 (1).

La croissance de la consommation médicale et de médicaments est principalement due à une déresponsabilisation du patient vis-à-vis de sa santé. La généralisation de la Sécurité Sociale au début des années 1980, puis celle de l'assurance complémentaire, le développement de la dispense d'avance de frais (tiers-payant) et, en 2000, la mise en place de la CMU (Couverture Médicale Universelle) ont progressivement fait perdre au patient la conscience du coût de la santé. D'autres facteurs comme le vieillissement, l'augmentation du niveau de vie, l'amélioration de la couverture sociale, l'apparition de médicaments innovants dans des classes où il n'y avait pas de médicaments efficaces expliquent également la croissance de la consommation.

La croissance globale de la population, les effets d'âge, les facteurs environnementaux qui influent directement sur l'état de santé, les modifications des modes de vie et des comportements rendent cette croissance de la consommation inéluctable : elle exige d'être anticipée.

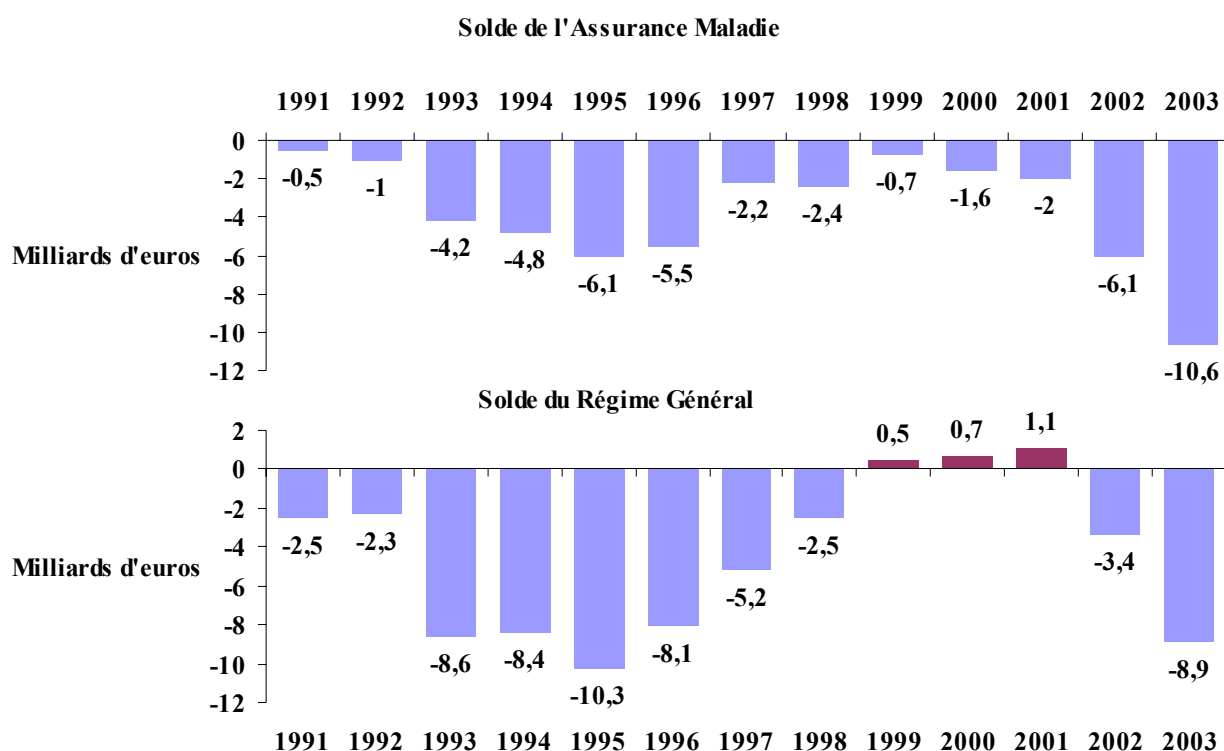
Cette augmentation, jointe au ralentissement de la croissance économique depuis quelques années, a entraîné une situation de déficit chronique de l'Assurance Maladie.

La régulation « comptable » essayée depuis près de 20 ans n'a pas réglé le problème du déficit de l'Assurance Maladie et a été coûteuse pour l'économie. C'est pourquoi s'est mis en place depuis 1992-93, un essai de régulation médicalisée, fondée sur la responsabilisation des acteurs et le bon usage des soins, à partir de différentes mesures : RMO (références médicales opposables), accord-cadre, codage des actes...

Cette politique a donné des résultats sanitaires et budgétaires positifs en 1994. Elle a donc été relancée en 1996 et 1997, mais en pratique, cette approche a laissé la place à une politique presque exclusivement comptable.

En 2002, les comptes sont redevenus déficitaires à un niveau plus important que les déficits observés en 1993 (1). **Ce déséquilibre est moins dû à une dérive des dépenses de ville qu'à une dégradation des recettes de la nation.**

Figure n°10 : Solde de la Sécurité Sociale



2003 : estimations

Source : LEEM, 2003

L'évolution du solde de la Sécurité Sociale est sinusoïdale : elle suit les fluctuations de l'économie du pays, et il faut environ cinq ans pour voir les effets d'une réforme (exemple : plan Juppé en 1996 dont les effets sont visibles en 2001).

En 2002, le déficit public, au sens du traité de Maastricht, s'élève à 47,2 milliards d'euros et représente 3,1% du PIB, contre 1,5% l'année précédente. En effet, les recettes augmentent moins rapidement que les deux années précédentes, alors que les dépenses croissent de manière soutenue. Dans ces conditions, le déficit de l'Etat s'accroît, et la situation financière de la Sécurité Sociale, particulièrement dépendante de la conjoncture économique, redevient déficitaire en 2002, pour la première fois depuis 3 ans (1).

- Le ralentissement économique a limité l'entrée des cotisations sociales assises sur la progression de la masse salariale, nettement moins rapide en 2002 (+3,2%) que les années

précédentes (+6,5% en 2001, +6,4% en 2000). Pour 2003, une croissance de 2,3% de la masse salariale est attendue.

- Quant aux dépenses, leur progression est supérieure de 2,5 points à celle des recettes : +5,6% en 2002, après +5% en 2001. Ce rythme élevé devrait se maintenir en 2003.

En 2002, le déficit du régime général se situe donc à 3,5 milliards d'euros et devrait s'aggraver fortement en 2003 (8,9 milliards d'euros). Le déficit de la seule branche maladie atteint 6 milliards d'euros en 2002 et devrait se creuser à 10,6 milliards d'euros en 2003 (prévision de presque 14 milliards d'euros en 2004, si aucune mesure n'est prise) (19).

**Tableau n°9 : Résultats de l'ensemble des régimes de base et complémentaires (en milliards d'euros)**

	2001	2002	2003	2004 avant mesures	2004 après mesures
<b>Maladie</b>	-2,1	-6,1	-10,6	-14,1	-10,9
<b>Accidents du travail</b>	0,0	0,0	-0,1	-0,2	-0,07
<b>Vieillesse</b>	1,5	1,7	1,5	0,6	-0,19
<b>Famille</b>	1,7	1,0	0,3	0,0	0,03
<b>Total</b>	1,2	-3,5	-8,9	-13,6	-11,18

*Source : PLFSS 2004*

Les instruments de maîtrise médicalisée, telles les bonnes pratiques de prescriptions, s'inscrivent dans la logique actuelle d'optimisation des dépenses. Compte tenu de la relative stagnation de la croissance des dépenses médicamenteuses, pourquoi la plupart des mesures adoptées jusqu'à maintenant ne visent que le médicament et l'industrie pharmaceutique ? Les seules mesures relatives au médicament ne permettront pas de réduire le déficit de la Sécurité Sociale, le médicament n'étant que pour une petite part dans ce déficit. En revanche, il conviendrait d'entamer une démarche pédagogique auprès des patients afin de mieux expliquer les avancées fondamentales de la médecine moderne, qui par ses progrès, réduit les durées et motifs d'hospitalisation, au profit d'une utilisation plus forte du médicament. Et il est donc normal que, à long terme, la place relative du médicament dans l'appareil de soins

s'accroisse au détriment de l'hospitalisation. On perpétue des mesures prises dans le domaine du médicament depuis près d'un demi-siècle (déremboursements, baisses de remboursements). Tout ceci porte un coup rude à l'industrie pharmaceutique. Il semble donc important, dans le courant de réforme de l'Assurance Maladie, d'intégrer une réflexion sur la politique industrielle du médicament.

Dans un contexte économique et social tendu, assorti d'un déficit record de la Sécurité Sociale, il devient inévitable de faire des économies. Le gouvernement a choisi : elles se feront sur les médicaments anciens, d'où une politique en faveur des génériques depuis plusieurs années. D'autre part, le gouvernement s'inspire de ce qui s'est fait de l'autre côté de nos frontières. Parmi les mesures qui se présentaient à lui, il a adopté très récemment le Tarif Forfaitaire de Responsabilité ou TFR, largement inspiré des systèmes de remboursement de référence retrouvés dans d'autres pays.

## **DEUXIÈME PARTIE :**

### **LE CHOIX DU TFR**

Face aux déficits des comptes sociaux, les gouvernements successifs se sont efforcés de trouver des mesures permettant de les résorber. L'une d'entre elles est donc le Tarif Forfaitaire de Responsabilité ou TFR.

## **1. DEFINITION**

Le TFR, ou Tarif Forfaitaire de Responsabilité, ne concerne pas seulement les génériques. Il peut être appliqué à tous groupes de médicaments. C'est une variante du reference pricing, encore appelé prix de référence ou remboursement de référence.

Dans toutes les approches de reference pricing, un taux de remboursement maximum est déterminé pour un groupe de médicaments préalablement défini. Le patient ou les assureurs complémentaires payent la différence si le prix du médicament choisi dépasse ce prix de référence. Les prix de référence qui existent diffèrent d'un pays à l'autre dans les catégories de médicaments concernés (génériques ou équivalents thérapeutiques) (20).

En 1989, l'Allemagne est le premier pays à instaurer le système de remboursement de référence. Suivront d'autres pays, comme les Pays-Bas en 1991, le Danemark, la Suède et la Nouvelle-Zélande en 1993 et l'Australie en 1998.

Avant la mise en place de ce système, tous ces pays avaient plusieurs caractéristiques en commun (20) :

- L'impact fort des dépenses pharmaceutiques sur le système de soins.
- La liberté des prix des médicaments : ils ne sont pas administrés ; c'est le cas en Allemagne, au Danemark, en Nouvelle-Zélande.
- La part de marché significative des génériques : en Allemagne, 16% ; au Danemark, 22% ; aux Pays-Bas, 13%.

En pratique, l'Assurance Maladie fixe elle-même un plafond pour la somme remboursable pour un groupe de produits, dans l'optique de diminuer ses dépenses.

Le prix de référence est équivalent à la fixation d'un co-paiement entre l'Assurance Maladie et le patient (ou son assureur complémentaire), qui varie en fonction du prix du médicament délivré, et qui peut être évité si ce prix ne dépasse pas le seuil fixé. En clair, l'Assurance Maladie prend en charge une partie du médicament et le cas échéant, soit le patient, soit sa mutuelle prend en charge le surplus (20).

Les plafonds de remboursement sont définis pour des groupes de médicaments et établis en fonction des prix observés pour les médicaments inclus dans le même groupe. Ces ensembles sont définis en terme d'« interchangeabilité », basée sur des équivalences chimiques, pharmacologiques ou thérapeutiques (20).

- L'équivalence chimique est la plus limitée : les spécialités comprenant les mêmes principes actifs rentrent dans cette catégorie ; c'est le cas des médicaments d'un même groupe générique (exemple : RENITEC® et les génériques à base d'énalapril).
- Le deuxième niveau est celui d'équivalence pharmacologique. Rentrent dans cette catégorie, les produits d'une même classe thérapeutique (exemple : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion).
- Enfin, la dernière équivalence est thérapeutique. On retrouve des médicaments indiqués dans la même pathologie (exemple : les médicaments indiqués dans l'hypertension artérielle : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques...).

Le premier groupe est le plus homogène, puisque ce sont les mêmes substances. Même si ce sont des produits identiques, il ne suffit pas que le principe actif soit le même pour que les produits soient homogènes. Ils peuvent différer dans leur formulation ou dans leurs excipients, ce qui peut entraîner des différences d'efficacité. Mais c'est surtout dans les deux

autres niveaux d'équivalence que les variations se font sentir. Des médicaments avec des principes actifs différents ont une biodisponibilité, des effets indésirables, une efficacité différents... Ceci peut notamment poser des problèmes de substitution. Après plusieurs années de rodage et l'inspiration des expériences étrangères, une vision plus restrictive des systèmes de prix de référence a plus ou moins résolu ce problème, en augmentant le nombre de groupes de produits (groupes plus petits, mais d'équivalence chimique, donc plus homogènes) ou en tenant compte de critères sanitaires liés à chaque patient (au Canada, le système peut ne pas être respecté : si les raisons médicales sont convaincantes, le médicament sera complètement remboursé, même si son prix est supérieur).

Les systèmes de prix de référence diffèrent aussi dans l'inclusion ou non des molécules sous brevet. L'Allemagne les a d'abord incluses, puis les a retirées (1996). Dans certains pays, le prix de référence ne couvre que les produits tombés dans le domaine public et leurs équivalents génériques. C'est le cas au Danemark et en Suède. En effet, compte tenu du temps et des sommes nécessaires au développement d'un nouveau médicament, l'inclusion des produits protégés peut avoir des effets dramatiques sur l'innovation pharmaceutique (20).

**Tableau n°10 : Classification des schémas de référence pricing existant, selon le niveau d'interchangeabilité et de protection des médicaments concernés**

Niveau d'interchangeabilité	Médicaments après échéance du brevet	Médicaments avant et après échéance du brevet
Equivalence chimique	Suède Danemark Norvège	
Equivalences chimique et pharmacologique		Australie
Equivalences chimique, pharmacologique et thérapeutique	Allemagne	Nouvelle-Zélande Pays-Bas

*Source : Lopez-Casasnovas, Jönsson, 2001*

Le système le plus proche de la France est celui de la Suède, du Danemark et de la Norvège : les produits sont tombés dans le domaine public, et l'équivalence entre les produits d'un même groupe est chimique.

L'objectif n'est pas de limiter les dépenses pharmaceutiques en général, mais de contrôler les dépenses pharmaceutiques remboursables prises en charge par l'Assurance Maladie. En limitant le niveau de remboursement de l'Assurance Maladie, le prix de référence vise à réduire le prix des produits concernés. « Quand les circonstances le permettent, les prix de référence devraient être préférés à l'administration des prix, dans la mesure où ils encouragent, plus qu'étouffent, la concurrence » (Commission Européenne, 1998). Les fabricants sont incités à rapprocher le plus possible leurs prix du prix de référence, voire à l'égaliser. De plus, il incite à une approche plus coût-efficacité dans la prescription, à la fois en responsabilisant le patient (il a un choix à faire) en lui faisant prendre conscience du coût des médicaments, et également en exerçant des pressions financières sur les prescripteurs (médecins) et les dispensateurs (pharmaciens) pour influencer leur choix (20).

## 2. RAISONS DE LA MISE EN PLACE DU TFR

Dans le PLFSS 2003, l'innovation est mieux reconnue, et en contrepartie, des TFR sont créés pour certains groupes génériques.

Le TFR constitue une forme de sanction collective, visant les produits pour lesquels médecins, pharmaciens et industriels n'ont pas réussi à développer suffisamment les génériques (cf. annexe n°1) (21). Le gouvernement avait institué le droit de substitution aux pharmaciens en 1999, avec des objectifs à respecter, en contrepartie d'incitations financières (marges et remises). C'était en quelque sorte un « contrat » passé avec les pharmaciens. Si un niveau de générfication minimum n'était pas atteint, une mesure de sanction était prévue. Comme cet engagement de substitution n'a pas été tenu, le Ministère essaie donc une méthode un peu plus incitative, qui sonne un peu comme une punition à l'égard des pharmaciens : c'est le TFR.

Cette mesure a aussi été adoptée dans une idée de continuité (22). Dans sa logique de promotion des génériques, depuis 1999, le gouvernement a fait porter leur développement principalement par les pharmaciens. Depuis 2002, les médecins sont devenus partenaires de cette politique. Et en 2003, le gouvernement entend y associer les patients. « C'est une mesure de bonne gestion de notre Assurance Maladie, et c'est également une mesure de responsabilisation des patients : libre à chacun de choisir un médicament *princeps* ou l'un de ses génériques, mais l'Assurance Maladie, donc le cotisant, ne paiera désormais plus le surcoût attaché à la marque » a indiqué le Ministre de la santé, Jean-François Mattei. La raison de la création des TFR est donc le manque d'implication du patient dans la politique en

faveur des génériques, et le refus de la collectivité de payer deux remboursements différents pour deux produits identiques.

La LFSS 2003 a donc rendu possible l'instauration des TFR. Le président du CEPS, Noël Renaudin, était chargé, fin 2002, de faire des propositions aux ministres concernés (santé, industrie, économie et finances) sur les principes d'application de cette loi, tant sur la détermination des groupes prioritairement soumis au forfait, que sur la détermination du montant des forfaits, les décisions d'instauration des forfaits et la fixation de leur niveau étant une prérogative ministérielle, qui ne dépend pas d'un accord entre le CEPS et les laboratoires concernés (23).

### **3. PRINCIPES D'APPLICATION DU TFR**

C'est donc le CEPS qui était chargé de déterminer les médicaments concernés par le TFR ainsi que les montants de ces TFR pour chaque groupe de médicaments concernés.

#### **3.1. Détermination des groupes de médicaments concernés**

La première tranche de TFR concerne des groupes génériques antérieurs à avril 2002, sans SMR (Service Médical Rendu) insuffisant et dont la pénétration des génériques est comprise entre 10 et 45%. Sont effectivement exclus de cette mesure les produits à SMR insuffisants, qui font l'objet d'un plan de déremboursement, ainsi que les produits trop récemment inscrits au répertoire, et qui n'ont pas eu le temps de prouver leur capacité à obtenir une part de marché suffisante.

La généralisation immédiate du TFR à tous les groupes génériques n'a pas été retenue, parce qu'il y avait un risque de voir les génériques disparaître complètement, et la concurrence disparaître avec eux.

Le choix de la borne supérieure, 45%, s'est fait selon la constatation suivante : le TFR va être appliqué dans les groupes où le générique ne croit pas de lui-même et dont leur taux de pénétration est insuffisant. S'il est déjà à 90%, la croissance du générique n'a pas besoin d'être stimulée. La limite à 45% est un peu arbitraire. La borne inférieure, 10%, a d'abord été déterminée pour ne pas pénaliser le patient. Il fallait qu'à chaque fois qu'un patient rentre dans une pharmacie, il puisse trouver les génériques correspondants, pour ne pas être pénalisé et avoir à payer la différence entre le TFR et le prix du produit. Or, dans le cas où le taux de pénétration des génériques est inférieur à 10% dans un groupe donné, il est difficile de les trouver dans toutes les pharmacies. Enfin, cette limite a aussi été choisie pour ne pas décourager les génériqueurs (21).

Le Ministère a donc annoncé que les calculs seraient faits sur les données de pénétration des génériques du GERS (Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation des Statistiques) d'avril 2003. Suite à cette annonce, les pharmaciens se sont mobilisés pour substituer le plus possible. En effet, les syndicats de pharmaciens et les laboratoires de génériques, par l'intermédiaire de l'association GEMME, ont adressé des courriers aux pharmaciens, les exhortant à substituer au maximum pour atteindre des taux de pénétration des génériques supérieurs à 45% dans les groupes « en danger », et les faire ainsi sortir du TFR (cf. annexe n°2). Sachant cela, le Ministère ne s'est pas seulement appuyé sur les données du mois d'avril 2003. Elles ont été comparées avec celles de janvier à mars 2003 : si, dans un groupe, les génériques avaient un taux de pénétration supérieur à 45% en avril 2003, mais très inférieur entre janvier et mars, il était inclus dans le TFR. C'est pourquoi certains groupes génériques sont concernés, alors qu'ils ne « devraient » pas : c'est le cas de RENITEC®. De même, lorsqu'il existe plusieurs groupes génériques de même principe actif, mais de dosages ou formes galéniques différents, le raisonnement s'est fait de manière globale. Par exemple, si deux groupes génériques de la même molécule étaient dans le périmètre du TFR, mais pas la troisième, celle-ci était automatiquement incluse, et inversement (21).

Cette première tranche vise donc, en septembre 2003, 29 molécules, soit 71 groupes génériques (cf. annexe n°3), correspondant à plus de 400 spécialités. Ces groupes représentent, en année pleine, un CA en PFHT de 365 millions d'euros et 90 millions d'unités, soit 17% du Répertoire en valeur et 16% en volume. La part des médicaments *princeps* au sein de ces groupes est majoritaire, aussi bien en valeur (80%) qu'en volume (73%).

Néanmoins, le gouvernement laisse la possibilité aux laboratoires, lorsqu'un groupe générique ne se situe pas dans cet intervalle (10-45%), de demander eux-mêmes l'application de cette mesure.

Enfin, les nouveaux groupes génériques seront inclus dans le TFR, après 9 mois de commercialisation si leur taux de substitution est inférieur à 40%, et au bout de 15 mois s'il est inférieur à 60%. Après 30 mois, ils seront soumis au TFR, quel que soit leur taux de substitution.

### **3.2. Calcul des TFR**

Les calculs des TFR pour chaque groupe générique ne répondaient pas à une règle exacte. L'idée est toujours la même : il faut que le patient puisse, quelle que soit la pharmacie dans laquelle il rentre, acheter un médicament au TFR. Les calculs ne se sont donc pas faits sur le générique le moins cher de chaque groupe, car certains sont des « anomalies ». Même avec un prix sensiblement inférieur aux autres génériques, ils n'ont qu'une très faible part de marché, et le patient n'est pas sûr de les retrouver dans toutes les pharmacies (21).

Le tarif choisi est donc un tarif moyen, qui s'approche de la moyenne pondérée des prix. Ces TFR ont été suggérés par le CEPS. Cependant, la possibilité est laissée aux produits moins chers que le TFR de remonter leur prix.

### 3.3. Conditions commerciales

Des avantages (marges et remises préférentielles des génériques) avaient été accordés aux pharmaciens en contrepartie de l'effort que demandait la substitution. Avec le TFR, le travail du pharmacien est considérablement allégé, c'est le prix qui guide le patient dans le choix du produit. Les marges et remises des génériques sont donc abaissées.

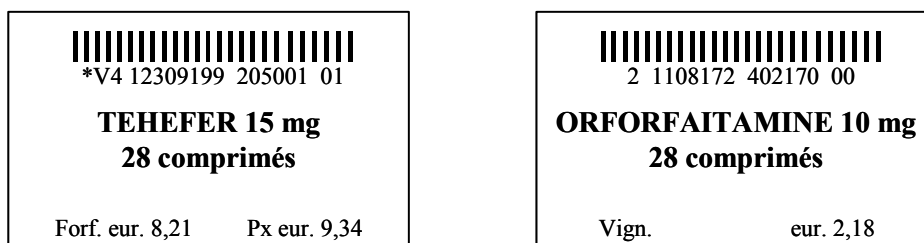
L'arrêté du 8 août 2003 relatif aux prix et aux marges des médicaments remboursables, publié au *Journal Officiel* le 4 septembre 2003, fixe les modalités de calcul des marges de distribution des spécialités génériques soumises à TFR sur le droit commun, c'est à dire calculées sur le PFHT du produit et plus sur celui du médicament *princeps* de référence.

- Pour les spécialités génériques soumises à TFR, les marges de distribution sont calculées sur le PFHT de la spécialité et non sur celui de la spécialité de référence ;
- Les dispositions relatives aux écoulements de stock lors d'une modification du TFR sont identiques à celles en vigueur pour les modifications de prix : les grossistes et les pharmaciens peuvent continuer à commercialiser, à titre transitoire, pendant respectivement quinze jours et un mois à compter de la date d'application de la modification du tarif, les stock vignetés au tarif antérieur qu'ils détiennent en stock à cette date (cf. annexe n°4).

L'arrêté du 11 février 2003 (*Journal Officiel* du 19 février 2003, rectifié dans celui du 19 mars 2003) détaille les changements des vignettes des produits concernés par le TFR. Elles sont de deux sortes. Si la spécialité a un prix supérieur au TFR, le code de la vignette se termine par « 01 » et son PPTC, ainsi que le montant du TFR doivent y apparaître. En

revanche, si le prix du produit est inférieur ou égal au TFR, le code de la vignette se termine par « 00 » et seul le montant du TFR est porté sur la vignette.

Figure n°11 : Vignettes de produits sous TFR



Enfin, la LFSS 2003 (10) a prévu l'égalisation des conditions commerciales entre spécialités *princeps* et génériques soumises à TFR : la remise maximale autorisée est de 6% du prix facturé au pharmacien par son fournisseur jusqu'au 30 juin 2004, puis de 2,5% après cette date.

### 3.4. Entrée en application

Le TFR devait être appliqué le 1er juillet 2003, mais les contraintes de revignettage pour les laboratoires et d'écoulement des stocks pour les pharmaciens auraient provoqué un gâchis considérable. La date d'entrée en vigueur a donc été repoussée au 1er octobre 2003.

Le *Journal Officiel* du 27 août 2003 publie un arrêté du 29 juillet 2003 instituant des tarifs forfaitaires de responsabilité pour des groupes génériques et en fixant le montant (cf. annexe n°5).

- Entrée en vigueur le 8 septembre 2003 : à compter de cette date, tout conditionnement d'une spécialité soumise à TFR doit être revêtu de la vignette comportant le TFR ;
- À compter du 26 septembre 2003, les pharmaciens ne pourront plus réceptionner dans ces groupes des produits comportant l'ancienne vignette ;

- A compter du 12 octobre 2003, les pharmaciens ne pourront plus commercialiser dans ces groupes des médicaments comportant l'ancienne vignette : si cette règle est enfreinte, les produits ne seront pas pris en charge ou remboursés.

Le choix d'un délai de plusieurs semaines pour la mise en place du TFR a été motivé par plusieurs raisons : contraintes industrielles, adaptation des politiques tarifaires, écoulement des stocks des pharmaciens, familiarisation avec les nouvelles vignettes... Compte-tenu de ces multiples contraintes, l'entrée en vigueur s'est faite progressivement.

Cette première phase est une phase d'observation. En fonction de son impact sur les génériques, une deuxième phase sera mise en place. Elle concernera les groupes dans lesquels la pénétration des génériques est inférieure à 60%. La détermination des groupes concernés devait initialement se faire à partir des données GERS du mois de novembre 2003, mais le recul n'aurait pas été suffisant pour évaluer correctement l'impact de la première vague. Elle sera mise en place courant 2004 (19).

### **3.5. Communication**

Divers moyens ont été utilisés par les autorités de santé, par les caisses d'Assurance Maladie, mais aussi par les laboratoires, pour informer pharmaciens, médecins et patients de l'arrivée de cette nouvelle mesure.

- Instances gouvernementales : après évocation du TFR dans le PLFSS 2003 puis la LFSS 2003 (10), la première annonce aux pharmaciens d'officine a été faite au salon Pharmagora 2003. Ont suivi des communiqués de presse, des arrêtés parus au Journal Officiel...
- Assurance Maladie : elle a entamé une campagne de communication en faveur des génériques, par l'intermédiaire de lettres aux assurés (cf. annexe n°6) ou de mémo à

destination des médecins, destinés à leur rappeler quels sont les *princeps* concernés et les DCI correspondantes.

- LEEM : il a également informé ses adhérents sur les modalités d'application du TFR par des circulaires, communiqués de presse...

Tous les médias ont été utilisés pour informer les personnes concernées par le TFR (patients, pharmaciens, industriels, médecins...) : des encarts dans la presse écrite nationale et locale, généraliste et spécialisée, des communiqués à la radio, des flashes télévisés, des liens sur Internet...

## 4. IMPACTS DU TFR

Destiné à accélérer le développement des génériques, le TFR est décrié par certains comme signant l'arrêt de mort des génériques. Quel sera l'impact véritable d'une telle mesure, à la fois pour le marché des génériques, pour les pharmaciens d'officine, les médecins, mais aussi les patients ? Cela dépendra sûrement de la stratégie choisie par les laboratoires de *princeps* concernés. L'économie attendue par le gouvernement est sans doute la conséquence la plus prévisible du TFR : entre 100 et 105 millions d'euros pour 2003.

Toutefois, le TFR étant une mesure très récemment appliquée en France, il est encore impossible d'en mesurer la portée. Pour pouvoir évaluer l'impact d'une telle mesure, aussi bien au niveau industriel (génériques et *princeps*), qu'institutionnel, l'analyse de ses résultats dans les pays où elle a déjà été appliquée semble être le seul recours. La situation en Allemagne est intéressante, car ce pays est le premier à avoir adopté cette mesure, et ses effets à long terme sont plus visibles que pour d'autres pays. De même, la Belgique est un pays de choix, car très similaire à la France (prix de médicaments administrés, faible pénétration des génériques) ; de plus, le système de remboursement de référence y a été instauré en 2001.

Le TFR est-il une mesure plutôt comptable ou médicalisée de la maîtrise de la dépense pharmaceutique ? Il apparaît alors, après analyse de l'impact de ce système, que c'est un instrument purement économique. Le TFR n'est pas une mesure destinée à combler le déficit de la Sécurité Sociale, sans commune mesure en regard des économies attendues avec le TFR. En revanche, c'est une des mesures prises pour freiner les dépenses pharmaceutiques, qui implique une démarche citoyenne des patients. Face à deux produits identiques, le TFR incite les patients à opter pour le générique plutôt que pour le *princeps*, en ne les remboursant que

sur la base du générique. Malheureusement, suite à l’alignement massif des *princeps* sur les TFR, cette démarche sera quasiment inexistante.

Dans tous les pays où une telle approche a été adoptée, cela s’est fait dans une démarche plus globale de maîtrise des dépenses pharmaceutiques. Les résultats observés dans différents pays où le TFR a été appliqué ne dépendent donc pas uniquement du TFR, et il est difficile d’évaluer l’impact exact du TFR seul.

#### 4.1. Impact socio-économique

Une estimation des économies engendrées par le TFR a été réalisée par le LEEM. L’hypothèse d’un alignement de toutes les présentations sur le TFR a été retenue.

**Tableau n°11 : Impact global (millions d’euros, sur les données de mai 2003)**

	Avant TFR	Après TFR	Impact TFR
<b>CA en PFHT</b>	366	269	-96
<b>Marges de distribution</b>	194	147	-48
<b>CA en PPTTC</b>	572	425	-147
<b>Coût pour la Sécurité Sociale</b>	401	297	<b>-105</b>

*Source : LEEM, 2003*

L’économie ainsi espérée pour la Sécurité Sociale est d’environ 100 millions d’euros la première année. Elle passerait à 300 millions par an avec la deuxième vague de TFR et l’arrivée de médicaments à fort potentiel. Une économie modeste certes, alors que les remboursements de médicaments ne cessent d’augmenter creusant ainsi un peu plus le déficit de la Sécurité Sociale.

Si le choix du médicament se fait uniquement pour éviter une charge financière au patient, l’efficacité thérapeutique peut être diminuée ou la fréquence des effets indésirables

augmentée. Ceci peut alors provoquer une augmentation de la consommation d'autres soins ou de médicaments : les économies obtenues avec le TFR peuvent ainsi être annulées par la consommation de ressources médicales supplémentaires.

De plus, le coût administratif de mise en place et de gestion du TFR risque bien d'annuler les économies engendrées.

Dans les pays où a déjà été appliquée cette mesure, les principales conséquences observées sont les suivantes (20, 24, 25, 26) :

- Réductions à court terme des dépenses des assurés sociaux : en Allemagne, il y a eu une diminution de 19,5% entre 1992 et 1993 ; au Danemark, pendant la première année, l'augmentation des dépenses pharmaceutiques a été plus lente que pendant les six années précédentes.
- Pas d'économies à long terme : après le premier impact, il y a un report des prescriptions sur les produits plus chers non soumis au prix de référence et donc une augmentation des dépenses. En Allemagne, la part des produits sous brevet prescrits a augmenté de 11,7% en 1991 à 20% en 1995. Dans les années suivant l'introduction du prix de référence, les gouvernements ont dû aussi introduire d'autres mesures complémentaires de contrôle des dépenses pharmaceutiques.
- Baisse des prix des produits concernés par le prix de référence : on retrouve cette tendance dans tous les pays qui ont appliqué le prix de référence. En Allemagne, le prix des médicaments sous prix de référence diminua de 1,5% entre 1991 et 1992 ; les producteurs de génériques dont les prix étaient inférieurs au prix de référence ont monté leurs prix à son niveau. C'est probablement ce qui se passera en France.
- Augmentation du prix et des parts de marché des produits non soumis au prix de référence : en Allemagne, ils ont augmenté de 4,1%. Les conséquences sont prévisibles sur « l'économie » réalisée par le passage au prix de référence. Aux Pays-Bas et en

Nouvelle-Zélande, les prix ont augmenté quand les produits sont sortis des groupes au prix de référence. Mais dans ces pays, les prix sont libres. En France, les prix des médicaments étant administrés, ils ne pourront pas augmenter aussi facilement et seront toujours contrôlés par l'Assurance Maladie.

- Baisse des investissements en R&D : en Allemagne, une baisse de 13% a été constatée dans les cinq ans qui ont suivi la mise en place du système.

Cependant, contrairement au modèle français, le champ d'application de ces forfaits ne se limite pas toujours aux génériques, mais s'étend à des classes thérapeutiques entières. Les conséquences en France pourraient donc être légèrement différentes.

Au sens strict, le prix de référence n'est pas un système d'administration des prix : l'Assurance Maladie établit un montant maximum qu'elle est prête à rembourser. Le fabricant est autorisé à fixer un prix supérieur à ce seuil, s'il pense que le patient sera prêt à payer la différence. Néanmoins, l'influence du prix de référence sur la fixation des prix est telle que les fabricants fixent leurs prix au prix de référence. Certains vont jusqu'à dire que le prix de référence devient une limite des prix, et même un système de fixation des prix, quand le prix du médicament motive l'autorisation de remboursement. C'est le cas en Italie : si un produit d'un groupe sous prix de référence est plus cher, il est exclu du remboursement et est donc entièrement à la charge du patient. En France, ce cas ne s'applique pas, car le prix d'un médicament n'est fixé qu'après détermination de son taux de remboursement, donc l'autorisation de remboursement ne dépend pas du prix du médicament. Le TFR ne semble pas être complètement adapté à la France. En effet, il fonctionne dans des pays où les médicaments ont des prix libres et élevés, et où le patient a toujours eu à supporter une part du coût de sa prescription médicamenteuse. Dans un univers à prix réglementés avec un contexte de gratuité pour le patient, le TFR correspond plutôt à une baisse de prix autoritaire déguisée.

D'ailleurs, le gouvernement a voulu, en adoptant cette mesure, faire des économies, peu importe le médicament choisi, générique ou *princeps*. Le but est qu'à la fin de la protection d'un médicament par brevet, son prix (déjà peu élevé en France par rapport à la moyenne européenne) diminue pour que les sommes remboursées diminuent. La préférence irait même aux médicaments *princeps*, car ce sont eux qui sont l'innovation, et qui représentent les efforts fournis par les industriels pour faire avancer la recherche (21).

Du point de vue de l'Assurance Maladie, avant le prix de référence, la somme des dépenses publiques dépend des prix commerciaux, alors qu'avec le prix de référence, la dépense est bornée par ce montant limite (indépendant du prix fabricant). Un tel raisonnement est vrai dans les pays à prix libres, mais en France, où les prix et taux de remboursement sont administrés, les dépenses publiques dépendent de prix commerciaux fixés par l'administration publique elle-même. Le prix de référence semble donc une mesure plus logique dans un pays où les prix des médicaments sont libres que dans un pays où ils sont administrés. La question s'est alors posée de savoir s'il ne fallait pas revoir le système de fixation des prix des médicaments en France. Le gouvernement n'a pas souhaité instaurer, comme en Allemagne, une liberté des prix des médicaments remboursables, pour permettre au patient de retrouver des médicaments au même prix dans toutes les pharmacies.

Le TFR est un outil à manier avec précaution, pour préserver une certaine concurrence. Ainsi, les forfaits de remboursement peuvent favoriser une baisse des prix, dans un secteur économique de prix administrés, caractérisé par une rigidité importante. Le TFR favorise donc dans un premier temps la concurrence, en poussant les laboratoires titulaires de brevets à aligner le prix de leurs *princeps* sur le forfait. A moyen et long terme, la baisse de prix peut réduire l'incitation à délivrer des génériques (marges identiques entre *princeps* et génériques pour les pharmaciens, opération neutre pour l'Assurance Maladie et le patient) :

ainsi, les laboratoires des *princeps* trouveront une opportunité de maintenir, voire d'augmenter, leurs parts de marché, au détriment des fabricants de génériques (27).

Les pays qui ont adopté le prix de référence ont donc rarement atteint les économies attendues et beaucoup ont été amenés à procéder à des aménagements significatifs, comme en Norvège, où une étude commandée par les autorités a démontré que le coût administratif annulait les économies engendrées. Idem en Espagne, où cette mesure a provoqué une chute du marché des génériques, car les molécules originales ont aligné leur prix sur le forfait. Le véritable impact du prix de référence dépend surtout des stratégies adoptées autour, aussi bien chez les laboratoires de *princeps* (alignement ou pas) que chez les assureurs complémentaires (prise en charge du différentiel ou non).

#### **4.2. Impact sur les laboratoires de *princeps***

Avec le TFR, les laboratoires *princeps* ont un choix stratégique à faire : doivent-ils s'aligner ou pas ? Baisser leur prix de vente, pour s'aligner sur le TFR, leur permettra, en se battant à armes égales, de maintenir, voire d'augmenter, leur part de marché. Il est évident que les patients, à condition de remboursement équivalent, préféreront un *princeps*, dont la notoriété est établie.

Une estimation des pertes engendrées par le TFR a été réalisée par le LEEM. L'hypothèse d'un alignement de toutes les présentations sur le TFR a été retenue.

**Tableau n°12 : Impact du TFR pour les *princeps* (millions d'euros, sur les données de mai 2003)**

	<b>Avant TFR</b>	<b>Après TFR</b>	<b>Impact TFR</b>
<b>CA en PFHT</b>	294	198	<b>-96</b>
<b>Marges de distribution</b>	143	108	-35
<b>CA en PPTTC</b>	446	312	-134
<b>Coût pour la Sécurité Sociale</b>	312	217	-95

*Source : LEEM, 2003*

Si toutes les présentations sont alignées sur le TFR, en moyenne, c'est une perte de 96 millions d'euros, soit une baisse de 30%, qui attend les laboratoires de *princeps*.

Plus risquée sera la stratégie inverse : maintenir leur prix originels, dans l'espoir qu'une partie au moins des médecins, des pharmaciens et des patients resteront fidèles à la marque d'origine, quitte à payer plus cher. Mais cette stratégie, appliquée par des groupes pharmaceutiques qui misaient sur la fidélité à leur marque, a révélé ses faiblesses en Allemagne ou en Belgique lors de la mise en place du prix de référence.

Enfin, une autre possibilité est laissée aux laboratoires *princeps* : appliquer eux-mêmes un « TFR » pour leurs produits dont le brevet est échu, mais qui ne sont pas soumis au TFR.

L'impact du TFR sur l'innovation peut être plus ou moins négatif. L'exclusion des médicaments protégés des groupes TFR ne l'élimine pas totalement, car le TFR augmente l'incertitude sur le retour sur investissement attendu, et entraîne une baisse de la profitabilité. Compte tenu des sommes et du temps investis pour aboutir à la commercialisation d'un nouveau médicament, l'innovation doit être rentabilisée à sa juste valeur pour permettre la recherche de nouveaux traitements, et risque donc bien d'être en partie affaiblie par l'application du TFR.

Dans certains cas, des *princeps* peuvent retrouver une certaine vigueur. C'est assez légitime, lorsqu'on sait que, s'il y a des problèmes avec une molécule, c'est toujours vers le *princeps* que l'on se tourne, et que l'industriel, qui a mis sur le marché cette molécule, doit poursuivre des études, notamment de pharmacovigilance.

A plus long terme, la stratégie des laboratoires devra s'adapter, avec la création de nouvelles structures : des entités, filiales des laboratoires *princeps*, gérant les produits passés hors brevets.

En pratique, les industriels concernés ont majoritairement choisi de s'aligner sur les génériques. Fin septembre 2003, 20 *princeps* (sur 29) avaient vu leur prix s'aligner au TFR (cf. annexe n°7). Ce qui les motive à baisser leur prix dans le cadre d'une politique de TFR, c'est la concurrence : pour ne pas perdre toutes leurs parts de marché, ils sont contraints de baisser leurs prix, pour rester compétitifs.

### **4.3. Impact sur les laboratoires de génériques**

La première vague de TFR ne concernant qu'une demi-douzaine de « grands » produits, elle aura un impact limité sur les laboratoires de génériques.

Une estimation de l'impact du TFR pour les génériqueurs a été réalisée par le LEEM. L'hypothèse d'un alignement de toutes les présentations sur le TFR a été retenue.

**Tableau n°13 : Impact pour les génériques (millions d'euros, sur les données de mai 2003)**

	Avant TFR	Après TFR	Impact TFR
<b>CA en PFHT</b>	72	72	<b>0</b>
<b>Marges de distribution</b>	51	39	-13
<b>CA en PPTTC</b>	126	113	-14
<b>Coût pour la Sécurité Sociale</b>	89	80	-10

*Source : LEEM, 2003*

Les pertes de CA pour les laboratoires de génériques seraient donc nulles. Mais ceci sous-entend également que la proportion de génériques vendus soit la même qu'avant TFR. Tant que le pharmacien continuera à avoir des incitations à vendre des génériques, il continuera à le faire. Mais il est certain que les génériqueurs vont perdre une partie de leur marché. La deuxième vague de TFR pourrait accentuer ces dommages pour le développement du marché des génériques, car elle concernera beaucoup de produits à fort potentiel. Comme cette activité va devenir de moins en moins profitable, le phénomène de concentration va s'accélérer, les plus gros génériqueurs rachetant les plus petits.

Les conditions commerciales accordées aux pharmaciens seront de plus en plus difficiles à maintenir, à cause de la baisse de la rentabilité des laboratoires. On peut donc assister à une mort programmée des génériques en France. Les laboratoires de génériques sont d'autant plus mécontents qu'ils ont l'impression que le gouvernement veut tuer le marché des génériques ; la généralisation des TFR à l'ensemble du Répertoire dès le début aurait pu anéantir le marché des génériques.

Cependant, même avec alignement des médicaments *princeps*, il n'est pas impossible que le générique garde une certaine part de marché, car le pharmacien ne peut pas avoir un double discours. Quand le générique qu'il délivre est compris dans le périmètre du TFR, il ne voudra pas perdre de temps à convaincre le patient de le prendre plutôt que le médicament *princeps*, mais quand le générique qu'il délivre est hors TFR et qu'il a intérêt à le vendre

(meilleures marges), il dira au patient qu'il faut absolument qu'il ait une démarche citoyenne et qu'il achète le générique. Le pharmacien peut donc difficilement avoir vis-à-vis des patients un double discours. Il continuera à avoir un langage clair, simple, le même pour tout le monde. Néanmoins, il est à craindre que face à deux produits au même prix, le patient opte quand même pour la marque, ce qui signifierait un déclin progressif des génériques. Une communication soutenue auprès des pharmaciens doit être mise en œuvre, aussi bien par les pouvoirs publics que par les laboratoires de génériques (21).

Le TFR est-il destiné à responsabiliser le patient ou à provoquer une baisse des prix généralisée des médicaments ? On risque effectivement d'entrer dans une logique de guerre des prix, fratricide, entre médicaments *princeps* et génériques. De quoi affaiblir les fabricants de génériques qui commençaient tout juste à bénéficier de l'accord du 5 juin 2002 entre la CNAM et les médecins généralistes : les ventes ont ainsi explosé de 31% en 2002, à 637 millions d'euros. D'après le GEMME, hors TFR, les ventes globales de génériques auraient atteint 1,12 milliard d'euros en 2005, avec l'échéance des brevets de nombreux *princeps* à très fort potentiel. Avec l'adoption du TFR, ces prévisions sont revues à la baisse : la progression des ventes de génériques sera ralentie, à 868 millions d'euros en 2005. L'association juge donc que l'énorme potentiel de l'accord du 5 juin 2002 n'a pas encore été exploité complètement, et que le TFR arrive bien trop rapidement.

Pourtant, personne ne peut modéliser les conséquences du TFR sur le métier des génériqueurs. Si les laboratoires traditionnels alignent leurs prix sur les génériques, aucune responsabilisation des patients ne sera effectuée et ils ne choisiront pas plus de se soigner avec des génériques. Le GEMME prévoit, si les médicaments *princeps* gardent leur prix, que les génériques représenteront 75% du CA des médicaments du Répertoire, contre 20% seulement avec un alignement des prix. Or, c'est ce qui se passe : la quasi totalité des *princeps* soumis au TFR ont aligné leur prix. Le GEMME s'exprime donc en faveur d'un TFR de faible inclusion

des groupes génériques, sur une période d'essai. Le tout est de savoir si le gouvernement veut une responsabilisation du patient ou une politique de baisse de prix.

Les laboratoires de génériques ont lancé des campagnes d'information grand public sur le générique, pour convertir les patients aux génériques. C'est peut-être leur seul moyen pour s'en sortir : investir dans des campagnes de communication massives, de fort impact, pour inciter les patients à choisir le générique dans tous les cas où cela est possible.

Le TFR représentera donc un danger pour le marché des génériques si le dispositif s'étend considérablement. Mais cette issue n'est pas certaine. Pour le moment, et à très court terme, la façon dont les médias ont présenté le TFR est plutôt favorable aux génériques : les patients ont seulement compris que s'ils ne choisissaient pas les génériques, ils devraient payer une partie de leur poche.

#### **4.4. Impact sur les médecins**

Le TFR va dans le sens de ce que recherche le médecin : le prix du médicament ne le concerne pas. Ainsi, il reste maître de sa prescription. Cette mesure incitera sûrement les médecins, avec l'alignement des médicaments *princeps* sur le TFR, à revenir à une prescription en nom de marque. Expliquer au patient qu'il devra payer de sa poche, sauf s'il accepte que son pharmacien lui dispense un générique à la place du médicament *princeps*, est sans doute le seul message que le médecin pourra transmettre à ses patients, car il lui sera difficile de se tenir au courant des *princeps* alignés au TFR.

D'ailleurs, avec le TFR, le médecin devrait pouvoir retrouver son pouvoir de prescription, si cette mesure a pour corollaire l'abandon de l'obligation pour le médecin de

prescrire en DCI, et pour le pharmacien le respect à la lettre de la prescription du praticien (28).

En fait, le médecin ne se préoccupe pas de l'économie de la Sécurité Sociale. Il prescrit en fonction de son diagnostic et de ce qu'il juge bon de prescrire à ses patients. Il ne se sentira donc que peu concerné par cette mesure.

#### **4.5. Impact sur les pharmacies d'officine**

Avec le TFR, les pharmaciens ont tout à perdre en terme de marges et de remises commerciales. Son impact sur l'économie de l'officine pourrait se traduire par une perte moyenne de 25% de marge sur les produits des groupes génériques concernés. En effet, dans l'hypothèse où les laboratoires de *princeps* baissent leurs prix et les alignent sur celui du TFR, les patients n'ont plus aucun intérêt à opter pour le générique. Or, les pharmaciens ont des marges plus importantes sur les génériques.

La mesure est vécue différemment selon l'implication des pharmaciens dans la substitution, car plus les pharmaciens auront substitué, plus l'impact du TFR sera important. Sans être mécontents de la mesure elle-même, ils réagissent contre l'alignement du prix des médicaments *princeps* sur les génériques. Cette mesure s'ajoute à d'autres qui rentrent dans le cadre d'accords de bonne pratique : baisse des prescription de médicaments, déremboursement de plus de 600 médicaments à SMR insuffisant... Les pharmaciens ont l'impression que c'est toujours sur eux qu'on s'acharne.

Baisse des marges, plafond pour les remises à 6% du prix de vente jusqu'au 30 juin 2004, puis à 2,5% (comme les médicaments *princeps*) : la généralisation du TFR à tous les génériques mettrait en difficulté un très grand nombre d'officines et risquerait de réduire à néant les efforts des pharmaciens depuis plus de trois ans pour la substitution.

Outre l'impact sur l'économie de l'officine, la mise en place des TFR risque de poser des problèmes logistiques aux pharmaciens : difficultés d'organisation et de gestion des stocks, risques de rupture et de rejet de dossiers par les caisses... Ils doivent s'attendre à de nouveaux ennuis avec les changements des vignettes. Les pharmaciens ont eu juste un mois pour écouler les stocks des produits concernés à anciennes vignettes, alors qu'il aurait fallu en moyenne trois mois. Ils doivent donc négocier avec les laboratoires, pour la reprise, après le 12 octobre 2003, des produits anciennement vignettés, et avec les caisses, pour obtenir des délais dans le traitement des dossiers, et éviter ainsi des rejets intempestifs. Ils doivent également prendre du temps pour expliquer aux patients les tenants et aboutissants de cette mesure. Certains devront également élargir leurs gammes de génériques, pour faire face à la demande.

Le TFR devrait s'accompagner de l'abandon du droit de substitution. Cette mesure avait été mise en place pour permettre au pharmacien, dans un même groupe générique, de délivrer au patient un médicament moins onéreux pour l'Assurance Maladie que celui qui était prescrit par le médecin. Aujourd'hui, avec le TFR, les sommes remboursées sont les mêmes entre produits identiques, puisqu'il y a un tarif de remboursement unique (28).

Enfin, à plus long terme, le pharmacien deviendra sans doute la cible privilégiée de la guerre commerciale opposant laboratoires *princeps* et génériqueurs.

La plus grosse charge de travail incombe donc au pharmacien. Outre l'effort de substitution qu'il a dû fournir, le TFR vient maintenant perturber la délivrance du médicament et l'économie de son officine.

## 4.6. Impact sur les patients

En France, le patient est presque totalement pris en charge, entre assurance obligatoire et assurances complémentaire : la part de la facture médicament à la charge du patient est négligeable devant la moyenne européenne. De plus, avec la CMU, la carte Vitale et le tiers-payant, il n'est même plus habitué à payer, donc il ne se rend pas compte du coût des médicaments qu'il consomme. Cela entraîne une attitude irresponsable face à sa consommation de soins et de médicaments. Le but du TFR est donc de l'impliquer davantage dans la prise en charge de sa santé, en le responsabilisant. Pour la première fois depuis longtemps, il a un choix à faire pour sa santé.

La responsabilisation des patients est donc souhaitée par le Ministre de la santé, mais elle est valable si les assurances complémentaires ne prennent pas en charge la différence de prix. Si elles la prennent en charge (en plus du ticket modérateur), les résultats escomptés risquent d'être biaisés, car le patient, ne se rendant pas plus compte que maintenant du prix des médicaments, optera sûrement pour un produit de marque. La FNMF (Fédération Nationale de la Mutualité Française) a pris dès le début une position ferme : elle recommande aux mutuelles de ne pas rembourser la différence, afin de ne pas aller à l'encontre de ce nouveau système de régulation. En effet, les assurances complémentaires n'ont pas intérêt à prendre en charge ce dépassement. Cela se traduirait par un manque à gagner pour eux, ou bien par une augmentation des cotisations payées par les patients. C'est en fait une position de principe, car les assurances complémentaires ne savent généralement pas ce qu'elles prennent en charge. Mais dans le cas du TFR, peut-être y aura-t-il une notification spéciale sur la feuille de remboursement ?

Des variations entre produits d'un même groupe peuvent se faire sentir, dans le cas où les niveaux d'équivalence sont soit pharmacologique soit thérapeutique (cf. 1. Définition). Des médicaments avec des principes actifs différents ont une efficacité, une biodisponibilité et des effets indésirables différents... Si la substitution est impossible pour un patient, la charge financière s'avère inévitable pour lui, d'où une certaine discrimination. Le TFR, tel qu'il est appliqué en France, ne concerne que des groupes génériques (premier niveau d'équivalence), où la substitution est presque toujours possible, sauf dans quelques rares cas (des excipients à effets notoires peuvent ne pas être supportés par le patient). Néanmoins, chaque personne peut réagir différemment à une même molécule : ceci peut être dû à la qualité de la formulation, à des caractéristiques pharmacocinétiques ou chimiques, à la dose, la forme, la biodisponibilité, aux effets indésirables... Dans ces situations, le médecin porte la mention NS, non substituable, sur l'ordonnance, mais le patient doit supporter la différence de prix avec le TFR. On pourrait alors imaginer, comme cela peut-être fait dans d'autres pays, que dans des cas médicalement justifiés, le patient soit exonéré de la charge supplémentaire. Ces situations resteront sans doute marginales en France, compte tenu du degré d'équivalence des médicaments soumis à TFR, et de l'alignement majoritaire des prix des médicaments *princeps* au TFR.

Le TFR permettra des économies à court terme (la première année, moins de 3% de baisse des dépenses, en supposant une application totale du TFR), mais les probables pertes de parts de marché des génériqueurs les affaibliront grandement, ce qui n'est pas garant du fonctionnement du TFR dans les années suivantes et de la génération d'un potentiel d'économies à moyen terme par le biais de la concurrence ! En fait, l'impact véritable du TFR est difficile à prédire car :

- les autres pays où le système est appliqué ont des systèmes de santé différents du notre,

- les paramètres de son fonctionnement sont trop nombreux,
- le TFR fait partie de tout un ensemble de mesures destinées à diminuer les dépenses de médicaments. Savoir quelle part des économies obtenues est due à une mesure plutôt qu'à une autre n'est pas possible.

## CONCLUSIONS

Thèse soutenue par : **Mlle Lucie de LEOTOING**

Les expériences dans les autres pays ayant déjà adopté le Tarif Forfaitaire de Responsabilité montrent une baisse des prix des médicaments concernés et un alignement sur le forfait, mais aussi de fortes hausses pour les médicaments non concernés, dont le prix est librement fixé par les industriels. On observe également un report des prescriptions vers des médicaments coûteux, non soumis au TFR. Enfin, le TFR s'est souvent traduit par une chute des parts de marché pour les génériques.

Même si en France, les prix des médicaments sont administrés et traditionnellement faibles, la tendance est à une libéralisation progressive des prix des produits innovants (dépôt de prix, prix européens... depuis la LFSS 2003). Le TFR pourra se solder par une hausse des prix des médicaments innovants, et a déjà entraîné l'alignement de la quasi totalité des *princeps* concernés. Suite à ces alignements massifs, il est à craindre un fort recul des génériques. Enfin, on ne peut exclure le transfert de prescriptions vers des spécialités plus coûteuses, non soumises à ce forfait, comme cela a été le cas avec les mesures de déremboursement.

Les stratégies adoptées par les laboratoires de princeps devront sans doute évoluer, pour une gestion optimale de leurs produits génériqués. A l'échéance des brevets, ces produits ne pourront plus être managés comme avant. De nouvelles structures pourraient voir le jour au sein même de ces laboratoires : elles permettront d'axer les budgets de commercialisation

essentiellement auprès des pharmaciens, qui deviendront les enjeux de la bataille entre laboratoires éthiques et génériqueurs.

Ainsi, même s'il est difficile d'évaluer aujourd'hui l'impact du TFR, tant cette mesure est récente dans le paysage pharmaceutique français, elle annonce les débuts d'une profonde mutation du médicament et de sa distribution. Elle aura sans doute des répercussions conséquentes, bien qu'encore imprévisibles.

Le président de la thèse,

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le.....

Nom : **Pr. François LOCHER**

Signature : .....

VU, LE DIRECTEUR DE L'INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
ET BIOLOGIQUES, FACULTE DE PHARMACIE  
Pour le Président de l'Université CLAUDE BERNARD LYON I,

**Professeur F. Locher**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(1) LEEM. Réalités économiques, Données 2002. Paris : Edition Sefefim ; 2003

(2) Fédération des Mutuelles de France. Quelle politique du médicament ? Mutuel Hors-Série, décembre 2002 ; 8. [www.mutualite.com](http://www.mutualite.com), 25 août 2003

(3) [www.inpi.fr](http://www.inpi.fr), le 10 septembre 2003

(4) Herlant M. La distribution du médicament au XXI<sup>ème</sup> siècle : l'exemple français, Les colloques de Pharmaceutiques. [www.pharmaceutiques.com](http://www.pharmaceutiques.com), 29 avril 2003.

(5) CEPS. Rapport d'activité 2002. [www.leem.org](http://www.leem.org), le 4 octobre 2003

(6) Béraud C. Petite encyclopédie critique du médicament. Paris : Les Editions de l'Atelier ; 2002

(7) Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 1999. [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr), le 3 octobre 2003

(8) Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2000. [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr), le 3 octobre 2003

(9) Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2001. [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr), le 3 octobre 2003

(10) Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2003. [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr), le 3 octobre 2003

(11) Accord cadre Etat – Industrie pharmaceutique (LEEM) 2003. [www.leem.org](http://www.leem.org), le 10 octobre 2003

(12) [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr), le 26 septembre 2003

(13) De La Chesnais E. Le marché français du générique sur la voie de la maturité. Le Figaro, 8 mars 2003.

(14) CNAMTS. GENERICAM : Les chiffres-clés des médicaments génériques remboursés par le régime général en 2000 et 2001. Dossier Etudes et Statistiques n°55, juin 2003. [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr), le 2 octobre 2003

(15) Gaudard A. Le second souffle des génériques. Impact Pharmacien, 22 mai 2002 ; 82

(16) CNAM. Etude MEDICAM 2002. Septembre 2003. [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr), le 15 octobre 2003

(17) SNIP. Médicaments et systèmes de santé ALENA. Paris, avril 1999. [www.leem.org](http://www.leem.org), le 18 août 2003

(18) SNIP. Médicaments et systèmes de santé UE. Paris, avril 1998. [www.leem.org](http://www.leem.org), le 18 août 2003

(19) Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2004. Septembre 2003. [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr), le 30 septembre 2003

(20) Lopez-Casasnovas G, Jönsson B. Reference pricing and pharmaceutical policy. Barcelone: Springer ; 2001.

(21) De Tournemire J, Conseiller technique médicament de Jean-François Mattei, Ministre de la santé. Interview réalisée le 23 août 2003.

(22) Albanese V. Le développement des génériques. Pharmaceutiques, mars 2003 ; 105.

(23) Lettre adressée à Noël Renaudin, président du CEPS (Comité Économique des Produits de Santé) par le Ministre de l'économie, des finances et de l'industrie, le Ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées et la Ministre déléguée à l'industrie, 24 décembre 2002. [www.pharmaceutiques.com](http://www.pharmaceutiques.com), le 12 août 2003

(24) De Peretti B. Le tout forfait en Allemagne. La Tribune, 3 octobre 2002.

(25) Roucourel J. Le modèle danois inspire ses voisins. La Tribune, 3 septembre 2002.

(26) Le Pape A. Paris V. Sermet C. Les politiques de forfaits de remboursement des médicaments en Allemagne et aux Pays-Bas. Questions d'économie de la santé, avril 2000 ; 28 : 1-6.

(27) Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie. Médicaments : quelles nouvelles perspectives pour la concurrence avec le développement des génériques ? Actualités concurrence, consommation, répression des fraudes, juin 2003 ; 165.

(28) Degain J. Jean-Pierre CASSAN (LEEM) : avec le TFR, le médecin retrouve son pouvoir de prescription. Le Quotidien du Médecin, 16 septembre 2003.

### **Autres références bibliographiques consultées**

- Cosnard D. Médicaments : les hussards de la copie. Les Echos, 26 septembre 2003.
- De Saint-Roman H. TFR : les pharmaciens défendent avec vigueur leur droit de substitution. Le Quotidien du Médecin, 24 septembre 2003.
- Wenz-Dumas F. Sécu : le trou sera bouché plus tard. Libération, 23 septembre 2003.
- Mollo P. Les labos luttent pour garder leur part de marché. La Tribune, 23 septembre 2003.
- Cosnard D. Génériques : fabricants et pharmaciens se mobilisent contre les plans du gouvernement. Les Echos, 23 septembre 2003.
- Demarti C. TFR, beaucoup de bruit pour rien. Le Généraliste, 19 septembre 2003 ; 2258.
- Ogier C. Médicaments : l'original ou la copie ? Le Pèlerin, 19 septembre 2003.
- Rollin G. La Sécu démarque les remèdes de marque. Libération, 9 septembre 2003.
- Cosnard D. Les choix stratégiques des fabricants. Les Echos, 8 septembre 2003.
- Péresse JF. Médicaments : les laboratoires contraints d'aligner leurs prix sur ceux des génériques. Les Echos, 8 septembre 2003.
- Pouzard F. L'enfer des TFR. Le Moniteur des Pharmacies, 6 septembre 2003 ; 2500 (I).
- Jemain A. Les laboratoires pharmaceutiques contraints de revoir leurs marges. L'Usine Nouvelle, 4 septembre 2003.

- Micas C. TFR : ce qu'il faut savoir. Le Quotidien du Pharmacien, 4 septembre 2003 ; 2158.
- Albanese V. TFR dès le 8 septembre : Première vague de 71 groupes de génériques. Pharmaceutiques, septembre 2003 ; 109.
- Pouzaud F. Marché génériques : Attention fragile ! Le Moniteur des Pharmacies, 28 juin 2003 ; 2496 (III).
- Rambaud A. Vingt-neuf molécules soumises au TFR. Impact Médecine, 27 juin 2003 ; 44.
- Anonyme. French announce reference price products. Scrip 2003 June 25<sup>th</sup>, 2861.
- Bretagne P. Médicaments : faire des économies à tout prix. Le Généraliste, 13 juin 2003 ; 2252.
- Journée Solutions IMS, juin 2003.
- Micas C. Déremboursements cet été, TFR à la rentrée. Le Quotidien du Pharmacien, 22 mai 2003.
- Dhordain A, Massol P. Médicament : comment s'y retrouver. Panorama du Médecin, 15 mai 2003.
- Mattei JF, Ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Intervention devant la Commission des comptes de la Sécurité Sociale, 15 mai 2003.  
www.pharmaceutiques.com, le 25 septembre 2003
- Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Les Comptes de la Sécurité Sociale : Résultats 2002-Prévisions 2003. Mai 2003.
- Fontenelle N, Pouzaud F. La généralisation cachée. Le Moniteur des Pharmacies, 19 avril 2003 ; 2486 (I).
- Hamdaoui N. Sécu : au prix des génériques... Le Point, 18 avril 2003.
- De Saint-Roman H. Médicament : la mise en application du tarif forfaitaire de responsabilité dès juillet inquiète les génériqueurs. Le Quotidien du Médecin, 17 avril 2003.

- Lorelle V. Des médicaments ayant une version générique seront remboursés au tarif de cette dernière dès juillet. Le Monde, 11 avril 2003.
- Colmont C. L'entretien Jacques LHOMEL : Les génériques, une menace pour les laboratoires en France ? La Vie Financière, 11 avril 2003.
- Anonyme. Le guide de Science&Vie : 200 médicaments passés au crible. Science&Vie, avril 2003.
- Granet L. Interview Jean Marmot. Questions de Sécurité Sociale, avril 2003.
- Moreaux C. Convention, TFR... Le tournant annoncé pour les pharmaciens d'officine. Pharmaceutiques, avril 2003 ; 106.
- Fontenelle N. Mattei m'a tuer. Le Moniteur des Pharmacies, 8 mars 2003 ; 2480 (I).
- Mollo P. Craintes sur le prix des génériques en France. La Tribune, 28 février 2003.
- Verdon C. Génériques : un marché prometteur prochainement sabordé ? [www.pharmaceutiques.com](http://www.pharmaceutiques.com), 28 février 2003.
- Pouzaud F. Substitution contre tarif de référence. Le Moniteur des Pharmacies, 25 janvier 2003 ; 2474 (III).
- Doukhan D, Gravier J, Micas C. Réforme de la distribution : Jean-François Mattei s'explique. Le Quotidien du Pharmacien, 2 décembre 2002.
- Frégaville O, Golbérine G, Raphaël AM. Le guide des génériques. Sciences et Avenir novembre 2002 ; 669
- Albanese V. Prix de référence générique. Pharmaceutiques, octobre 2002.
- Le dictionnaire VIDAL 2001, Paris : Editions du VIDAL ; 2001.
- CEPS. Rapport d'activité 2001. [www.leem.org](http://www.leem.org), le 15 septembre 2003
- Accord cadre Etat – Industrie pharmaceutique (SNIP) 1999.
- Rapport Dorion. 1994.
- Communiqués quotidiens de APM/Reuters d'avril à octobre 2003
- Journal Officiel d'avril à octobre 2003

- Sites Internet régulièrement consultés entre avril et octobre 2003
  - [www.agmed.sante.gouv.fr](http://www.agmed.sante.gouv.fr)
  - [www.agim-augi.be](http://www.agim-augi.be)
  - [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)
  - [www.fspf.fr](http://www.fspf.fr)
  - [www.leem.org](http://www.leem.org)
  - [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)
  - [www.mutualite.com](http://www.mutualite.com)
  - [www.mutuelles-de-france.fr](http://www.mutuelles-de-france.fr)
  - [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)

# ANNEXES

## **Annexe 1**

### **Interview de Jacques de Tournemire**

**Interview Jacques de Tournemire, Conseiller technique médicament du  
Ministre de la Santé, Jean-François Mattéi  
21 août 2003**

**TFR**

**On souhaiterait tout d'abord savoir comment a été fixé le TFR ? Sur quels critères le choix des groupes concernés par le TFR a été fait ? On s'est un peu renseigné sur le TFR en général, sur les systèmes de TFR qui existent dans d'autres pays, et on a trouvé qu'il y avait trois niveaux d'équivalence : niveau chimique, pharmacologique et thérapeutique. Donc vous vous êtes apparemment basés sur une équivalence chimique ?**

Alors, je ne suis pas un spécialiste de ces questions et comme vous avez fait pharma toutes les deux, je resterai très prudent. Pour nous, ça n'est pas réellement une question qui s'est posée, car on avait déjà un outil juridique qui était les groupes génériques. Le TFR vient se greffer sur une décision qui est préalable, qui est celle de groupes génériques. La décision avait été prise il y a quelques années lorsqu'on a dit : voilà ce qu'est un groupe générique, et voilà dans quel périmètre on peut substituer une molécule.

**C'est parti de l'idée de ce qu'on pouvait déjà substituer...**

Voilà. Dans le Code de la Santé Publique, il y a un article qui dit : voilà ce qu'on peut substituer. Il faut une équivalence pharmacologique, il faut une pharmacocinétique équivalente, etc. et on s'est rattaché à ça. On est resté très prudent sur le TFR. Le TFR, c'est uniquement un instrument économique.

**On a lu dans les communiqués et arrêtés qu'il s'appliquait aux groupes génériques dont le taux de pénétration était entre 10 et 45 %. Pourquoi ces pourcentages ?**

C'est une histoire qui s'est faite en plusieurs temps. Le premier temps, c'est lors du projet de loi de financement de la Sécurité Sociale de l'année dernière où on a dit : on va créer la possibilité de faire des groupes génériques, sans réfléchir beaucoup plus pour savoir comment on allait le faire. Ce qui avait été arrêté à l'époque dans l'esprit du ministre, c'était de dire : le groupe générique, c'est un instrument supplémentaire de la politique de promotion de médicaments anciens peu chers. La seule chose qui était certaine, c'est que c'était supplémentaire, et à partir du moment où c'était supplémentaire, ça ne venait pas se substituer à tout le reste, et donc ça ne se substituait pas à tous les groupes génériques qui pourraient passer sous TFR. Ce qui était une option envisageable. Une fois qu'on a dit : on ne veut pas que ça se substitue à toute la politique du générique, la raison en étant que si on fait ça, on a le sentiment qu'on va gagner beaucoup d'argent dans un premier temps, mais que à terme on n'est pas sûr d'en gagner autant que ça, parce que ce qui motive les producteurs de *princeps* à baisser leur prix dans le cadre d'une politique de TFR, c'est la concurrence. Et si jamais on généralise le TFR, il n'est pas impossible, sans qu'on sache vraiment ce qui va se passer, que le patient confronté au choix entre du tétrazépam et du MYOLASTAN<sup>®</sup>, ne se dise pas moi ça fait 10 ans que j'utilise le produit de Sanofi, je continue,

de toute façon c'est au même prix. Donc il y a un risque pour nous qui est de voir le TFR se traduire par la disparition totale des génériques lorsque le patient est confronté à une copie ou un original pour le même prix. Et donc, ce qui nous embête dans la disparition du générique, c'est pas tant sur les molécules qui sont déjà génériquées que sur les futures molécules génériquées, dans lequel on veut qu'il y ait de la concurrence qui s'installe. C'est une idée uniquement économique, et c'est une réflexion à l'origine, qui a été de dire : quel est le volume nécessaire à la survie des génériqueurs ? C'est un premier axe de réflexion qui est de dire la règle qu'on établira doit permettre aux génériqueurs de continuer à avoir un business suffisant pour avoir envie de générer de nouvelles molécules. La deuxième règle que l'on s'était fixé, c'est de se dire : finalement, si on doit limiter le champ des TFR, qu'est-ce qui est raisonnable de faire ? Ce qui est raisonnable de faire, c'est de dire on va l'appliquer dans les endroits où le générique ne croît pas de lui-même. Alors vous pouvez le voir en dynamique en disant : où est-ce que les parts de marché stagnent ? Mais quand il est à 90%, finalement, le fait que ça stagne n'est pas très gênant. Donc on s'est dit : on va regarder quelque chose d'autre, on va se dire, finalement, la moyenne c'est 50-55%, grosso modo, donc 10% en moins, ça fait 45% voilà la tranche haute. On a rebouclé en comparant avec le nombre de molécules en dehors des groupes génériques et le nombre de molécules qui restaient à l'intérieur, et ça semblait faire sens. Voilà pour le 45%. Le 10% pourquoi ? Parce que un autre souci que l'on avait quand on a réfléchi aux groupes génériques, c'était de se dire : d'abord, nous ne sommes pas sûr que le *princeps* va choisir de s'aligner. Et il faut qu'à chaque fois, le patient puisse dans sa pharmacie trouver un produit au TFR. Et quand il y a moins de 10% de pénétration c'est que très probablement il y a un problème quelque part qui fait qu'il n'aura pas le choix et qu'il devra payer de sa poche. Et c'est ce qu'on ne voulait pas.

**Les calculs ont été faits au mois d'avril 2003. Est-ce qu'ils n'ont pas été un peu biaisés parce que les pharmaciens le sachant... on pense que vous vous en êtes rendus compte...**

Ça, c'est une règle qui a été fixée mais qui n'est pas une règle absolue. Quand on regarde attentivement la liste, on se rend compte qu'il y a des groupes qui devraient y être et qui n'y sont pas et au contraire des groupes qui ne devraient pas y être mais qui y sont. Alors pourquoi est-ce qu'il y a des groupes qui ne devraient pas y être et qui y sont ? Il y a plusieurs raisons. Une des raisons que l'on a, c'est qu'en fait, on a raisonné par groupe générique. Puisque tout est fondé sur le groupe générique. Or, vous avez sur certaines molécules, un groupe générique de la molécule 1, un groupe générique de la molécule 2, et un groupe de la molécule 3, parce que vous avez une forme sirop, une forme comprimé, et une forme... (suppositoire). Et on s'est dit, c'est peut être embêtant d'avoir certaines formes d'un même produit du groupe sous TFR et d'autres qui n'y sont pas. Donc on a généralisé le système en disant : on va raisonner, quand il y a plusieurs groupes de la même molécule, de manière globale. Et quand vous aviez deux des formes qui étaient dans le périmètre du TFR et une toute petite forme qui était en dehors, on a tiré la forme en dehors dans la groupe ou l'inverse. Donc ce n'est pas du tout une science exacte. Ça c'est une première raison. La deuxième raison et je rebondis sur votre question, c'est que effectivement, il y a eu du bourrage d'urnes. Pourquoi dans ce système ? C'est parce que le seul point de mesure dont on dispose ce sont les données du GERS. Et les données du GERS sont des données d'achats des pharmacies et pas des données de commercialisation auprès des patients. Lorsqu'on a annoncé la règle des 10-45%, les génériqueurs et les pharmaciens ont appelé à la mobilisation générale en disant : « achetez des génériques ! achetez des génériques ! ». C'est pour ça qu'il y a un certain nombre de molécules qui sont passées au-delà des 45. Est-ce qu'on s'est fait avoir dans l'histoire ? Je ne crois pas. D'abord, on était bien conscient de ce risque, et finalement, peu importe que ce soit le TFR ou la croissance naturelle du générique, ce qui nous importe, c'est que les

français achètent de plus en plus de génériques. Ce qui est admis par tout le monde, c'est qu'une fois que le générique est sur l'étagère de l'officine, il est vendu assez rapidement, parce que le fait de le voir est une motivation permanente pour le pharmacien qui essaie toujours de convaincre son patient. Et donc même si c'est du sur-stockage, ça veut dire que dans les mois qui viennent, il va y avoir une augmentation des ventes de génériques, c'est la première raison. La deuxième raison, c'est qu'on a toujours annoncé qu'il y aurait deux vagues de génériques. Donc on s'est dit peu importe finalement ce qui se passe en vague 1, on récupérera les mauvais lors de la 2<sup>ème</sup> vague. Cela dit, on a fait quelques exceptions. Il y a par exemple, le LEXOMIL®, qui aurait dû y échapper et qui n'y échappe pas. La raison pour laquelle on a décidé de le maintenir, c'est parce que quand on regarde les chiffres de ce produit -il y en a 2 ou 3 qui sont dans ce cas-là- ils sont en janvier février et mars à 30% et à 45% en avril. Et en fait, à chaque fois qu'on a regardé les chiffres, on a regardé effectivement les performances d'avril mais on a regardé aussi les performances cumulées depuis le début de l'année. Et quand il y avait une anomalie, on les a réintroduits.

**Justement, vous parliez de la 2<sup>ème</sup> vague de TFR. Ça va concerner quels groupes de génériques ?**

On ne sait pas encore ? Ça ira probablement de 45 à... on avait annoncé 45 à 60.

**A la fin de l'année ?**

Non, ça risque d'être un peu... ce n'est pas encore déterminé. On voudrait voir ce qui se passe. Si on le fait à la fin de l'année, ça fait très peu de recul. Il est possible qu'on le décale pour avoir quelques mois de test puisque je ne sais pas si l'arrêté est déjà sorti..., il était signé quand je suis parti en vacances...

**Nous n'avons vu que des projets d'arrêté...**

Donc il n'est peut être pas encore sorti. Mais l'idée, c'est qu'à partir du 8 septembre, on arrête de pouvoir commercialiser des produits sous ancienne vignette.

**Et le 12 octobre ?**

C'est parce que le système est phasé. Le 8 septembre, les laboratoires n'ont plus le droit d'envoyer. Après, il y a une règle sur la date de réception par les pharmacies. Et il y a le 12 octobre qui est la délivrance.

**Au niveau du calcul du TFR, est-ce qu'il a été basé sur la moyenne des prix des génériques, sur le générique le moins cher ? Comment s'est fait le calcul pour déterminer le TFR ?**

« Au pif ! ». Non, l'idée est toujours la même, c'est faire que lorsque le patient va aller dans sa pharmacie, il va pouvoir acheter un produit au niveau du TFR. On n'a pas pris le générique le moins cher parce qu'il y a des génériques qui sont des anomalies, c'est à dire qu'ils font 0,2% du marché et ils sont à 15% de moins que la masse des génériques. On a pris un prix qui était un prix moyen. Ça doit ressembler, sans que ça soit aussi mathématique que ça, à un prix moyen pondéré. Ce sont des prix qui ont été suggérés par le CEPS qui passe sa journée à faire des prix, c'était pas très compliqué pour eux. C'est un prix plus élevé que le prix le moins cher, en

sachant que la faculté est laissée aux produits qui seraient en dessous de ce prix de remonter leur prix s'ils le souhaitent.

**La date d'application exacte du TFR est le 1<sup>er</sup> ou le 12 octobre ? On a compris que jusqu'au 12 octobre, il y avait une tolérance pour les pharmaciens pour délivrer des conditionnements à ancienne vignette. Mais, officiellement, la loi ou l'arrêté... ?**

C'est très compliqué. Il n'y a pas de réponse. En fait, on souhaitait viser le 1<sup>er</sup> octobre, il y avait des contraintes industrielles qui faisaient qu'on a donné une tolérance jusqu'au 12. A partir du moment où dès le 8 septembre, les laboratoires ne peuvent plus envoyer des produits avec des anciennes vignettes, on estime que les français le verront à partir du 1<sup>er</sup> octobre. Ces dates d'application pour ces produits sont très très difficiles à déterminer. Sauf dans le cas de retraits purs et simples de produits pour des raisons de santé publique par l'AFSSAPS, où là on récupère les boîtes et il n'y en a plus du jour au lendemain. Mais sinon, il y a toujours un filage entre les régions à forte rotation où finalement les nouveaux produits arrivent rapidement et des régions où les produits restent plus longtemps sur l'étagère soit des grossistes répartiteurs, soit des pharmaciens. J'ai été très frappé de voir qu'en mai, il y avait encore des produits à vignettes à 65% alors qu'on avait organisé en avril un passage à 35.

**Vous vous êtes fixé un mois pour laisser au pharmacien le temps d'écouler les stocks.**

Oui, exactement.

**On a préparé un tableau (ci-dessous). On voulait savoir ce qui se passerait si le prix du médicament délivré au patient était différent du TFR. Comment ça se passe s'il est supérieur et s'il est inférieur ?**

	Avant TFR		Après TFR						
	RENITEC	Enalapril	P=TFR	P<TFR				P>TFR	
<b>PP TTC</b>	25,63	20,12	18,10	15,00				25,63	
<b>SS 65%</b>	16,66	13,08	11,77	11,77	11,77	9,75	9,75	11,77	11,77
<b>AC 35%</b>	8,97	7,04	6,33	6,33	3,23	6,33	5,25	6,33	13,86
<b>Total remboursement</b>	25,63	20,12	18,10	18,10	15,00	16,08	15,00	18,10	25,63
<b>Patient</b>	0	0	0	-3,10	0	-1,08	0	7,53	0

**On a séparé en deux parties : tout d'abord, avant le TFR, aujourd'hui, et après le TFR, à partir du 8 septembre. On a pris l'exemple de RENITEC® car c'est un des médicaments qui entrent dans le TFR chez MSD. Le prix public TTC aujourd'hui est de 25,63 euros. Au niveau des remboursements, la Sécurité Sociale prend en charge 65% donc on a 16,66 euros de remboursement. Si les assurances complémentaires complètent jusqu'à 35%, le patient ne paye rien puisqu'il est remboursé complètement. Pour l'énalapril générique, le prix public TTC aujourd'hui est de 20,12 euros, et le remboursement s'effectue de la même manière. Donc, également pour le générique, le patient ne paye rien.**

**A l'instauration du TFR, on a envisagé trois cas :**

- **d'abord si le prix est égal au TFR, on décide par exemple d'aligner le prix de RENITEC® au TFR. Le patient est remboursé intégralement.**
- **Ensuite, ce serait le cas de certains génériques, comme le calcul est basé sur une moyenne, il y a certainement des génériques qui ont un prix inférieur au TFR. Est-ce que tous les génériques doivent s'aligner ?**

Non, ils font ce qu'ils veulent. Il n'y a aucune raison d'être en dessous du TFR.

**Alors dans ce cas-là, on se demandait comment le patient est remboursé ? sur quelle base ?**

Il est remboursé sur la base réelle. Il ne va pas récupérer de l'argent !

**On est bien d'accord, mais dans notre exemple, c'est utopique évidemment, là il gagne de l'argent. Les 65% de remboursement de la Sécurité Sociale sont basés sur le prix réel ?**

Oui, et pas sur le TFR.

- **Après on envisage le cas où le prix est supérieur au TFR. Si RENITEC® restait au prix d'aujourd'hui, le remboursement de la Sécurité Sociale se fera sur le TFR. Et après les mutuelles ? Est-ce que le calcul se fera également sur le TFR ? Ou bien sur le prix de départ, sur le prix réel ?**

On ne sait pas et elles font ce qu'elles veulent. A priori, on ne le souhaite pas parce que tout le système est incitatif à vous faire prendre un produit au TFR. Si on leur dit vous pouvez prendre plus cher, on vous remboursera l'intégralité, ce n'est pas ce qu'on souhaite. En revanche, les mutuelles sont d'abord extrêmement nombreuses, et dans le cadre de la FNMF (Fédération Nationale de la Mutualité Française) qui donne une impression d'unité, en fait chacun fait ce qu'il veut. Ça c'est le premier point. Et le deuxième point, c'est qu'on n'a aucune visibilité sur ce qu'elles vont faire. La FNMF elle-même a dit : « je ne compenserai pas ». Mais après on ne peut pas exclure que certaines mutuelles ou assurances privées aient envie de compenser. Elles peuvent le faire mais cela dit, c'est un cas qui va être assez marginal, à l'heure actuelle on sait qui va choisir de se fixer au-delà du TFR, il y a très très peu d'entreprises.

**Pour les *princeps* également ?**

Oui. Puisqu'il y a ce tableau, j'attire votre attention sur une des vertus fondamentales du TFR : vous voyez que même sur le générique de RENITEC®, on gagne de l'argent. Et pourquoi on gagne de l'argent, parce qu'on supprime le surplus de marge qui avait été accordé dans le cadre de la politique de substitution des génériques. Et c'est une des raisons pour laquelle il y a une très forte opposition des pharmaciens d'officine au TFR, c'est parce qu'ils perdent de l'argent. Mais c'est aussi une des très fortes pressions pour nous pour généraliser le système, c'est que même dans un cas où énalapril ferait 100% du groupe générique énalapril, on gagnerait encore 3 euros dessus, ce qui est quand même une belle opération.

**Dans le cas où le médicament prescrit n'est pas substituable, par exemple dans le cas où le médecin a marqué explicitement NS (Non Substituable) sur l'ordonnance, ou il y a certains patients qui ne supportent pas certains génériques. Dans un cas comme ça, comment ça se passe, si le prix du *princeps* n'est pas aligné au TFR ?**

On ne veut pas le savoir. Moi, je n'y crois pas, au NS.

**Ça peut arriver, il y a certains patients qui par exemple ne supportent pas les génériques de...**

Tous les génériques ?

**Je ne sais pas tous, mais ça peut arriver. Imaginons...**

Je crois qu'il y a un moment où il faut que les gens soient un peu responsables. Le jour où le médecin met NS, il doit expliquer à son patient pourquoi le patient doit payer de sa poche. Encore une fois, je pense que ce sont des cas qui sont assez intellectuels pour l'instant, c'est à dire que ça ne va pas représenter grand chose, parce qu'il y a quand même une addition de clauses pour arriver à ce cas là : il faut que le *princeps* ait décidé de ne pas s'aligner. Déjà il y a très peu de produits. Après, il faut qu'il n'y ait aucun produit qui soit substituable ou supporté, donc je ne pense pas que ça se pose à ce stade.

**Donc, ensuite on aurait aimé savoir pourquoi vous avez choisi comme stratégie le TFR pour diminuer le déficit de l'Assurance Maladie, alors qu'il existe peut-être d'autres mesures. Pourquoi ce choix ?**

Ecoutez, si vous avez une autre mesure... je suis preneur ! D'abord, il ne faut pas voir le TFR comme une mesure pour combler le trou de la Sécurité Sociale. Le trou de la Sécurité Sociale est sans commune mesure. C'est une des mesures qui sont prises pour freiner les dépenses pharmaceutiques ; c'est le premier point. Deuxième point, on a le sentiment que c'est une mesure qui est assez bien comprise pas les gens. A partir du moment où c'est pareil, vous pouvez avoir une attitude citoyenne qui consiste à prendre un générique plutôt que de prendre un *princeps*. Pour vous aider à avoir cette attitude citoyenne, on ne vous remboursera que sur cette base. Je crois que c'est une mesure qui est assez compréhensible par les gens.

**C'est un moyen aussi de les responsabiliser, parce que pour la première fois, ils ont un choix à faire et c'est la première fois qu'on leur laisse ce choix, finalement pour leur santé ? Ils ont l'habitude d'être pris en charge partout, on leur dit ce qu'il faut qu'ils fassent, et...**

Je crois que le patient en pharmacie n'a pas du tout une attitude de consommateur. Qui sait que quand vous achetez un produit qui est non remboursé par la Sécurité Sociale, le prix varie d'une pharmacie à l'autre ? Personne, enfin très peu de gens. Le fait qu'on commence à lui dire, voilà, il y a un choix malin qui est de prendre un produit qui est générique, c'est pas mal.

**D'un côté, c'est vrai que le patient est prêt à payer pour sa santé, mais d'un autre, quand on voit dans la pratique ce qui se passe, généralement les patients ne payent pas et ils nous tiennent ce discours : « j'ai jamais payé, je ne vois pas pourquoi je vais payer ».**

Je ne crois pas que ce soit vrai. Et il faudrait en discuter avec des médecins, un gynécologue par exemple, qui aurait sans doute une vision plus fine que moi de la question. Moi je suis au contraire frappé notamment du fait que les femmes payent par exemple. Il y a des statistiques qui sont assez frappantes, par exemple, une pilule sur deux est microdosée et n'est pas remboursée. Ça veut dire qu'elles prennent en charge tout ce qui est pour la contraception dans une très large mesure. Dans tout ce qui est dermatologique, qui est aussi un domaine assez féminin, la prise en charge n'est pas bonne. Il y a effectivement un constat que le français n'aime pas payer pour sa santé (mutuelles), mais dans certains cas il ou elle paye. Je pense que, et c'est l'option que je pousse auprès du ministre -après, on le fera ou on ne le fera pas- je pense qu'il y a un certain nombre de choses qui ne devraient plus être remboursées. Je vois une boîte de MAALOX®, voilà un bon exemple, le fait qu'il reste un produit identique où l'un des deux est remboursé, ce n'est pas normal. Ça, c'est une pathologie bénigne, c'est totalement pris en charge par le patient lui-même ou par une assurance complémentaire s'il le veut. Ce qui est très important en France, c'est que quand vous êtes gravement malade, les choses sont payées. Mais le reste, il n'est pas certain que ce soit une bonne chose. Vous remarquerez aussi, puisque c'était l'introduction que vous faisiez, qu'on est beaucoup plus prudent sur les TFR que ce que font nos voisins. C'est-à-dire qu'on n'a pas dit : aspirine, paracétamol, ibuprofène, même combat, on fait un groupe générique, on se base sur la moins chère des aspirines, et voilà, on va rembourser là-dessus tous les produits de traitement de la douleur de niveau 1. Je pense que les allemands font quelque chose qui est, c'est peut être exagéré, un esprit de groupe très très large, alors que nous on a une vision extrêmement restrictive.

**Nous, on s'est arrêté à l'équivalence chimique, et eux sont allés jusqu'à l'équivalence pharmacologique ou thérapeutique...**

Oui, c'est là où le NS serait emmerdant. Mais dans notre cas à nous, ça reste possible.

**Alors justement, vous vous êtes sûrement inspiré de ce qui s'est fait à l'étranger pour le TFR. On a un peu regardé ce qui s'était fait dans d'autres pays. Vous vous êtes basés sur quel(s) pays en particulier ? S'il y en a un...**

En fait, on regarde ce qui est fait ailleurs. Mais on ne peut pas dire qu'on copie réellement parce que chaque système a ses particularités. Ce qu'il faut voir, c'est que quand un ministre arrive, il y a ses administrations qui lui font des propositions. Et ces propositions d'administration, c'est un peu comme un jeu de cartes. C'est-à-dire qu'elles ont 25 cartes, et elles disent au ministre A de piocher, il en prend trois, et puis quand le ministre suivant arrive, ou l'année d'après, elle ressort son jeu et il y a les mêmes mesures. Donc ce sont des mesures qui étaient dans les tuyaux depuis un certain temps, c'est simplement que le ministre s'est dit : un, il me faut de l'argent ; et deux, c'est une mesure qui est acceptable par les gens et compréhensible, donc que je peux défendre. C'est pour ça qu'elle a été prise. Il y a eu beaucoup de débats sur les TFR. Notamment, il y a eu tout un débat qui était : est-ce qu'il faut que le prix soit complètement libre ? Parce que là, le système est un peu hybride. Je crois savoir qu'en Allemagne, par exemple, lorsque vous êtes sous TFR, le prix est libre ; de toute façon en Allemagne les

prix sont libres. Il y avait des gens dans l'administration qui disaient il faut que le prix soit complètement libre. Et nous, on ne le souhaitait pas notamment parce que c'est important que le prix des médicaments remboursés soit équivalent dans toutes les pharmacies. On ne souhaitait pas que le RENITEC® dans une pharmacie à côté rue du Four ne soit vraiment pas cher, mais que à Tournemire dans le Cantal, il soit très cher, parce que de toute façon, c'est la seule pharmacie dans les 40 km à la ronde.

### **Par ailleurs, est-ce que vous avez envisagé les possibilités d'importations parallèles ?**

On regarde, mais en ce moment, ce n'est pas la ligne du ministre. On est au contraire sur une ligne qui est de dire : nous défendons l'innovation, nous sommes prêts à la payer. Comme nous sommes prêts à la payer, nous sommes contre les importations parallèles, et en revanche, on va essayer de gagner de l'argent sur des molécules plus anciennes. Ça, c'est notre premier point. Deuxième point, je crois qu'il y a une question éthique et qui sera encore plus importante l'année prochaine quand les pays de l'Est vont nous rejoindre. Si on ne garantit pas aux laboratoires pharmaceutiques que le produit qui est commercialisé en Pologne pour des gens qui ont le niveau de vie des polonais, ne va pas se retrouver sur notre marché, les polonais n'auront pas de médicaments ou auront des médicaments au prix des patients français, ce qui est très choquant. Ça c'est la première chose qui fait que nous ne sommes pas favorables aux importations parallèles. Deuxième raison pour laquelle nous ne sommes pas favorables, c'est que dans le système actuel, on ne voit pas très bien comment on ferait pour récupérer l'argent. Comment ça se passerait les importations parallèles ? Soit des pharmaciens dégoûtés, soit des grossistes répartiteurs dégoûtés vont aller acheter en Pologne des stocks de RENITEC® : il va être acheté 10 en Pologne. Mais nous, on a déjà du RENITEC® et en France, on l'achète 18. Donc lui, il va se mettre les 8 dans sa poche. Et puis 18, plus la marge 0,53 plus je ne sais quoi... Et on ne verra pas le gain. On n'a pas de système à l'heure actuelle fiable sauf à aller regarder dans les comptes des grossistes répartiteurs ou de tout acteur, qui serait : comment faire pour récupérer l'argent ? Pour l'instant, on n'est pas sûr d'un point de vue éthique que ce soit une bonne idée. D'un point de vue technique, on n'arrive pas à récupérer l'argent. J'ai vu le représentant de la chambre syndicale européenne des importateurs parallèles, et je lui ai demandé une liste en disant prouvez-moi qu'il y a plein de produits sur lesquels je vais gagner de l'argent. Et je ne l'ai toujours pas alors que je l'ai vu il y a 4-5 mois. On a le sentiment que finalement, on a quand même des prix qui sont assez bas et que on a moins à gagner en importations parallèles que des pays à produits chers comme l'Angleterre. Donc finalement, tout ça fait que pour l'instant on n'est pas très motivé. Si jamais le système prenait de l'ampleur et qu'on se rendait compte qu'il y avait beaucoup d'argent à faire et que tout le monde le faisait, on le ferait sans doute. Mais pour l'instant, ça ne me semble pas une piste très valable. D'autant plus que ça posera des problèmes de santé publique évidents. A l'heure actuelle, quand vous avez un problème sur un lot, c'est relativement traçable, vous savez où il est. Quand demain, on dira qu'il y a l'usine de Ouagadougou qui a fait une erreur sur un produit qui a été envoyé en Pologne et qui a été divisé en petits lots pour aller..., rebadgés parce qu'en plus, on change un peu les conditionnements et tout ça, ça va être ingérable !

### **Quelle est la politique « générique » du gouvernement ? La politique à venir ?**

C'est le prolongement de ce qui se passe à l'heure actuelle. Nous, ce qui nous intéresse, c'est « le fric ». Peu importe que ce soit un générique ou un *princeps*. A la limite, si on était persuadé, et on en n'est pas persuadé, qu'on pourrait dire : à 10 ans, le produit perd 30% et il n'y a pas de générique, ça nous irait très bien. Il n'y a pas

de volonté psychologique ou symbolique de dire : on va défendre les petits contre les gros ; les gentils sont les génériqueurs et les méchants sont les producteurs de *princeps*, donc en tout état de cause, on choisira un générique, ce n'est pas vrai. Ce n'est pas du tout notre état d'esprit. Notre état d'esprit, c'est de dire : nous, ce qu'on veut c'est qu'au bout de 10 ans, on achète moins cher et après que ce soit un générique ou un *princeps*, peu importe, et même si ça pouvait être un *princeps*, on préférerait. Donc, c'est quoi la politique du générique dans le futur ? C'est : 1) Augmenter le TFR sur l'existant pour faire monter le taux de substitution le plus possible ; 2) Lutter contre tous les obstacles que mettent en œuvre les producteurs de *princeps* contre les générifications. Alors c'est quoi les obstacles ? C'est SEROPRAM® par exemple, dont le brevet est arrivé à échéance l'année dernière et qui n'a toujours pas de générique en France, parce qu'ils ont déposé un brevet de production. Il y a deux arrêts du Conseil d'Etat qui sont très embêtants sur le sujet. Un arrêt GlaxoWellcome de 2001 et un arrêt Negma de 2002 ou 2003. L'arrêt Glaxo dit : vous n'avez pas le droit de mettre dans un groupe générique un produit avant d'avoir fait la preuve qu'il n'y a pas de protection en cours. Or, la protection est un système d'enregistrement. Je peux tout à fait demain aller à l'INPI et dire : je dépose le bord épais de ce verre. Je vais pouvoir le déposer sans problème jusqu'au moment où Perrier va dire : non, vous ne pouvez pas parce que je l'ai déjà fait. Il faut que quelqu'un conteste mon dépôt pour que ce dépôt ne soit plus valable. Et ça veut dire passer devant les tribunaux, c'est très long. Or, qu'est-ce qui se passe quand vous avez une production de génériques en France à l'heure actuelle ? Il y a monsieur générique qui vous apporte sa molécule. L'AFSSAPS écrit au *princeps* en disant : monsieur générique a déposé un générique de votre produit, y voyez-vous un inconvénient ? Et là, naturellement, le producteur de *princeps* dit oui. Et ça bloque le système. Donc, on est en train de réfléchir à quelque chose qui permette de dire, ce qui se passe aux États-Unis, c'est : on enregistre le générique, on en n'a rien à faire. S'il y a un problème de vol de propriété intellectuelle, arrangez-vous entre vous, c'est pas notre problème. Ça, c'est le premier arrêt du Conseil d'Etat qui nous embête. Le second qui nous embête, c'est un arrêt qui dit : vous ne pouvez pas utiliser les résultats sur le 1 mg pour générer la forme 2 mg. Pourquoi c'est embêtant ? Parce que depuis de nombreuses années, ça a été une stratégie constante des producteurs de *princeps* que de dire : tiens mon brevet de 1 mg arrive à échéance, je vais sortir le 2 mg qui est vraiment meilleur. Alors, on a eu un problème de prix avec ça, on a eu du mal à dire : ça va être le même prix que le 1 mg et même moins cher. Mais on a aussi un problème de générification. Donc il faut qu'on regarde comment on va faire pour permettre de dire que sauf preuve d'une efficacité très différente, la tombée des données administratives sur une forme est réutilisable ou vaut pour toutes les autres formes. Ça c'est un axe fort de la politique du générique. Finalement, l'ensemble des groupes générique pèse 2 milliards sur les 14 du CA en France, donc on a un tout petit marché de génériques. Donc pour pouvoir avancer sur la politique du générique, il y a vraiment les deux axes. Le premier, c'est de dire dès qu'il y a un générique, il faut que le patient l'achète. Et le deuxième, c'est : il faut qu'il y ait plus de génériques sur le marché. Plus de générique, c'est aussi lié au fait que MOPRAL® arrive bientôt et que ça va faire du volume. Et il y a aussi peut-être faire sauter tous les obstacles administratifs et juridiques qui restent.

**On voit la réaction des pharmaciens, de nos pharmaciens de quartier, qui disent jusqu'à maintenant le gouvernement faisait la promotion du générique, il faut absolument que vous substituiez, il faut que les génériques gagnent des parts de marché. Et là, tout d'un coup avec le TFR, on a l'impression que le gouvernement s'en désintéresse et qu'il va tuer le marché des génériques.**

Non, parce que si on s'était désintéressé, on aurait fait 100% du marché sous TFR. Surtout que rien ne nous en empêchait. C'était très clair pour les patients. Ça nous faisait gagner beaucoup d'argent et ce n'est pas ce qu'on fait. Ce qu'on dit, et c'est probablement le schéma vers lequel on va s'orienter, on va dire : voilà, un produit est tombé dans le domaine public ; arrivent les premiers génériques, vous avez un an pour pousser les patients à prendre les génériques tout seul. Et là, vous allez vous faire toutes les marges que vous voulez en plus. Si au bout d'un an, vous n'avez pas réussi à atteindre un niveau de générification minimum, j'appliquerai le TFR. C'est un système de contrat qu'on essaye de mettre en place, et ce n'est pas du tout une remise en cause. Parce que finalement, la question fondamentale, et que j'ai déjà évoqué, c'est de dire qu'est-ce qui va se passer lorsqu'on va mettre en place les TFR ? Là, il y a deux interprétations qui existent, je les ai entendues toutes les deux et je ne sais pas celle qui va prévaloir. La première, c'est de dire : la mise en place d'un TFR avec alignement des *princeps* va se traduire par la disparition totale des génériques. C'est la thèse des génériqueurs. Effectivement, le ressort est connu, au même prix, pourquoi prendre un générique. Moi, je crois que ça va être plus compliqué que ça, et il y a la deuxième thèse qui dit que même au même prix, il n'est pas impossible que le générique garde une part de marché non nulle. Pourquoi ça ? Parce que ça va être difficile à expliquer par le pharmacien que quand il est en dessous de 60% de pénétration, il faut absolument que le patient prenne le *princeps*, parce que le *princeps* est quand même mieux. Et quand il est au-dessus et qu'il a intérêt à vendre du générique, il faut que le patient prenne du générique parce qu'il faut avoir une démarche citoyenne. Je pense qu'on ne peut pas avoir vis-à-vis du patient un double langage. Et je pense que le pharmacien va continuer parce qu'il y a tous ces produits au-dessus de 45% sur lesquels il fait encore de l'argent ; il va continuer à avoir un langage très simple, c'est de dire au patient : prenez du générique, au moins vous êtes sûr de ne pas payer plus cher. Et comme le patient n'est pas un professionnel de l'achat pharmaceutique, il va garder ça en tête et achètera du générique. Et ça va être très dur pour le producteur de *princeps* de dire : oui, mais je suis au même prix, vous n'avez plus de raison... Alors peut-être que dans des maladies chroniques où les gens vont acheter des produits tous les jours, le discours du producteur de *princeps* va marcher. Mais le patient qui va acheter une fois du produit restera dans l'idée qu'un générique, c'est moins cher. Et donc, on ne sait pas ce qui va se passer. Je pense que ça ne fera pas l'éradication totale du générique.

### **Même à terme ?**

Même à terme. Parce que tant que le pharmacien aura intérêt à vendre des génériques sur d'autres parties du marché, il continuera de le faire. Ce qui est très probable en revanche, c'est que, et ça ne me gêne absolument pas, même si le génériqueur ne va pas perdre tout son marché, il va perdre une partie de son marché. Ça va avoir deux effets, à mon avis. Premier effet qui n'est pas impossible d'arriver, c'est que le nombre de génériqueurs diminue. Finalement, il y a sur le marché français des génériques, plusieurs typologies. Il y a les gros américains, il y a les français qui y voient une vraie source de revenus supplémentaires, et puis il y a les petits joueurs qui se disent : tiens, ça m'a amusé, j'ai trouvé de l'intérêt à faire un générique. C'est étonnant le nombre de génériqueurs qu'il y a en France. Je pense que ce système va faire un nettoyage et qu'il va y avoir quelques acteurs du monde du générique et qu'il n'y en aura pas plus. Pourquoi ça ? Parce que le business qui déjà n'est pas profitable va devenir encore plus dur et donc, il y a des gens qui vont arrêter ; c'est la première chose. La deuxième chose, c'est qu'à l'heure actuelle, les génériqueurs filent un fric fou aux pharmaciens de manière plus ou moins illégale. Les fameuses remises au dessus des 10,74. Si jamais on abaisse leur rentabilité encore plus, je pense qu'ils vont avoir moins d'argent à distribuer. Ça, ça embête les pharmaciens. Ils se disent : c'était assez

pratique de toucher 80% du prix en remises arrières sur tel produit. Ça, je crois que c'est fini. Mais je ne crois pas que ça remette en cause le système globalement. Je reste fermement persuadé qu'il y a une place pour un système binaire avec les génériques tous seuls avec substitution quand ça marche bien, et puis une espèce de pelle pour ramasser les morceaux, une voiture balai, qui est le TFR. Ça passe par une motivation maintenue des pharmaciens et si le pharmacien décide de jouer la politique du pire en disant : « d'abord, on n'a plus besoin de substituer, on s'en fiche, maintenant il n'y a que des TFR, donc on laisse tout tomber », on mettra des TFR partout. Mais, ça ne me semble pas être quelque chose qui est joué d'avance. Je pense qu'il y a une vraie possibilité pour avoir une coexistence des deux systèmes.

**Ça passera comme vous disiez par une motivation du pharmacien, une bonne communication aussi auprès d'eux. On pense qu'il y en a qui ne comprennent pas bien...**

Alors moi, ce qu'on me dit, c'est : « il n'est pire sourd que celui qui... ». Je crois qu'il y a beaucoup de gesticulations sur le sujet. Il faut se souvenir que lorsqu'on a changé le calcul des marges des pharmaciens en 1999, ça avait été contre un échange d'engagement de substitution qui n'a pas été tenu. Il y a un moment où il faut que les choses soient payées. Et là, c'est une manière d'encourager le système à substituer. Juste parce qu'on l'a fait gentiment, il ne s'est rien passé : on essaye une méthode un peu plus incitative. Ce qu'il y a de certain, et ce qui est un peu un mystère pour moi, on me dit qu'il y a deux races de pharmaciens. Il y a les pharmaciens qui ont compris que c'était intéressant de substituer, qui eux ont un taux de substitution largement au dessus de 50% ; ils représentent 40 à 50% de l'ensemble des pharmaciens. Et il y a les pharmaciens réfractaires. Et je ne sais pas comment aller corriger un pharmacien réfractaire. Et j'estime que ce n'est pas mon boulot. C'est plutôt le boulot des syndicats. Et puis, c'est leur intérêt financier de le faire. Je ne vois pas très bien ce qu'on peut faire pour eux. Je concède toutefois que c'est une mesure qui est un tout petit peu injuste, parce que le TFR va se traduire par une perte de marge des pharmaciens, d'autant plus forte que le pharmacien aura substitué. C'est le seul argument que je trouve à peu près valable dans le discours des pharmaciens.

**Quelles sont les économies que vous attendez ?**

Ça, c'est des chiffres qui sortent. Je ne les ai pas en tête. Dans la presse, je crois que c'est une centaine de millions sur la première année, sur les derniers mois.

**Merci beaucoup de nous avoir accordées du temps pour répondre à nos questions.**

**Annexe 2**  
**Lettre de la FSPF**





### **Annexe 3**

#### **Liste des 29 *princeps* soumis au TFR**

**ANNEXE**

<b>Groupe générique</b>	<b>conditionnement</b>	<b>tarif forfaitaire de responsabilité en €</b>
ACIDE TIAPROFENIQUE 100 mg	30 comprimés sécables	3,92
ACIDE TIAPROFENIQUE 200 mg	15 comprimés sécables	4,06
ACIDE TRANEXAMIQUE 500mg	20 comprimés	4,19
ACIDE TRANEXAMIQUE 1g/10ml	5 ampoules buvables	3,20
BROMAZEPAM 6mg	30 comprimés	3,04
BUSPIRONE 10mg	20 comprimés sécables	7,57
CEFADROXIL 125 mg/5 ml	1 flacon	2,55
CEFADROXIL 250 mg/5 ml	1 flacon ou 12 sachets	4,10
CEFADROXIL 500 mg	12 gélules	6,79
CEFADROXIL 500 mg/5 ml	1 flacon ou 12 sachets	6,67
CEFADROXIL 1g	6 comprimés, comprimés dispersibles ou sachets	6,16
CEFATRIZINE 500mg	8 gélules	6,69
CIMETIDINE 200mg	30 comprimés	6,91
CIMETIDINE 200mg	50 comprimés	10,64
CIMETIDINE 200mg	60 comprimés effervescents	13,91
CIMETIDINE 400mg	30 comprimés	14,74
CIMETIDINE 800mg	15 comprimés ou comprimés sécables	14,74
CROMOGLICATE DE SODIUM 100mg/5ml	30 ampoules buvables	10,85
ECONAZOLE 1% crème	1 tube	2,85
ECONAZOLE 1% émulsion fluide	1 flacon	3,13
ECONAZOLE 1% poudre	1 flacon	4,68
ECONAZOLE 1% solution	1 flacon	3,64
ENALAPRIL 5mg	28 comprimés	6,67
ENALAPRIL 20mg	28 comprimés	18,10
FLUTAMIDE 250mg	30 comprimés	33,98
GLIPIZIDE 5mg	100 comprimés	11,72
GLIPIZIDE 5mg	30 comprimés	4,73
GLIPIZIDE 5mg	20 comprimés	3,34
INDAPAMIDE 2,5mg	30 comprimés	9,01
KETOPROFENE 100mg	30 comprimés	5,14
KETOPROFENE 100mg	6 flacons + 6 ampoules injectables	5,31
KETOPROFENE LP 200mg	14 comprimés	6,10
KETOPROFENE LP 200mg	14 gélules	6,10
KETOPROFENE 50mg	24 gélules	2,48
METOCLOPRAMIDE 10mg	40 comprimés sécables	4,40
MEBEVERINE 100mg	30 comprimés, capsules ou gélules	2,83
MEBEVERINE 200mg	30 gélules	5,12
MEBEVERINE 200mg	60 gélules	8,80
MIANSERINE 10mg	30 comprimés ou comprimés sécables	4,12
MIANSERINE 30mg	30 comprimés ou comprimés sécables	8,34
MIANSERINE 60mg	14 comprimés sécables	7,51
MOLSIDOMINE 2mg	30 comprimés ou comprimés sécables	3,53
MOLSIDOMINE 2mg	90 comprimés ou comprimés sécables	8,85
MOLSIDOMINE 4mg	30 comprimés	5,54
MOLSIDOMINE 4mg	90 comprimés	15,21

NIFEDIPINE 10mg	30 capsules	3,20
NIFEDIPINE 10mg	90 capsules	7,64
NIFEDIPINE LP 20mg	30 comprimés	5,53
NIFEDIPINE LP 20mg	60 comprimés	10,52
OXYBUTYNINE 5mg	60 comprimés	5,72
PHLOROGLUCINOL	10 lyophilisats ou 10 comprimés	2,41
PIROXICAM 10mg	30 comprimés ou 30 gélules	4,24
PIROXICAM 20mg	15 gélules ou 15 comprimés	4,59
PIROXICAM 20mg dispersible	15 comprimés dispersibles	4,59
PROPRANOLOL 40mg	50 comprimés	2,61
RANITIDINE 150mg	30 comprimés	14,65
RANITIDINE 300mg	14 comprimés	13,46
SOTALOL 160mg	30 comprimés	6,37
SOTALOL 80mg	30 comprimés	3,64
SULPIRIDE 0,5g/100ml	1 flacon	2,68
SULPIRIDE 100mg/2ml	6 ampoules injectables	2,22
SULPIRIDE 200mg	12 comprimés ou comprimés sécables	6,09
SULPIRIDE 50mg	30 gélules	4,45
TIAPRIDE 100mg	20 comprimés	4,15
TIMOLOL 0,10% 1 mg/0,4 ml	collyre:1 flacon de 3ml	2,90
TIMOLOL 0,25% 1 mg/0,4 ml	collyre:1 flacon de 3ml	3,07
TIMOLOL 0,25% 1 mg/0,4 ml	collyre:1 flacon de 5ml	4,76
TIMOLOL 0,50% 2 mg/0,4 ml	collyre:1 flacon de 3ml	3,24
TIMOLOL 0,50% 2 mg/0,4 ml	collyre:1 flacon de 5ml	5,04
VERAPAMIL 120mg	30 comprimés ou 30 gélules	5,10
VERAPAMIL LP 240mg	30 comprimés	8,53

## **Annexe 4**

### **Arrêté relatif aux marges**

## ANNEXE

Les obligations de service public imposées sur les services aériens réguliers entre l'aéroport de Brive (Laroche) et celui de Paris (Orly) sont les suivantes :

*En termes de nombre de fréquences minimales*

Les services doivent être exploités au minimum, à raison de deux allers et retours par jour, le matin et le soir, hors jours fériés, du lundi au vendredi pendant 220 jours par an.

Un aller et retour doit être offert le dimanche en soirée, pendant 44 semaines par an.

Les services doivent être exploités sans escale intermédiaire entre Brive (Laroche) et Paris (Orly).

*En termes de types d'appareils utilisés et de capacité offerte*

Les services doivent être assurés au moyen d'un appareil pressurisé d'une capacité minimale de cinquante sièges.

*En termes d'horaires*

Les horaires doivent permettre en semaine aux passagers voyageant pour motif d'affaires d'effectuer un aller et retour dans la journée avec une amplitude d'au moins sept heures à destination, tant à Paris qu'à Brive.

*En termes de politique commerciale*

Les vols doivent être commercialisés par au moins un système informatisé de réservation.

*En termes de continuité de service*

Sauf cas de force majeure, le nombre de vols annulés pour des raisons directement imputables au transporteur ne doit pas excéder, par saison aéronautique IATA, 3 % du nombre de vols prévus. De plus, les services ne peuvent être interrompus par le transporteur qu'après un préavis de six mois.

Les transporteurs communautaires sont informés qu'une exploitation en méconnaissance des obligations de service public peut entraîner des sanctions administratives et/ou juridictionnelles.

**MINISTÈRE DE LA SANTÉ,  
DE LA FAMILLE ET DES PERSONNES HANDICAPÉES**

**Arrêté du 30 juillet 2003  
portant additif n° 61 à la Pharmacopée**

NOR : SANP0322997A

Le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées,

Vu la directive 98/34/CE du Conseil du 22 juin 1998 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des normes et des réglementations techniques, et notamment les notifications 2001/0386/F et 2002/0156/F ;

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 4211-1, L. 5112-1, L. 5125-24 et R. 5001 à R. 5006-1 ;

Vu l'arrêté du 1<sup>er</sup> juin 1982 modifié portant application de la dixième édition de la Pharmacopée française ;

Vu l'avis de la Commission nationale de la Pharmacopée en date du 2 octobre 2002 ;

Sur la proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 21 juillet 2003,

**Arrête :**

**Art. 1<sup>er</sup>.** – Les modifications de la Pharmacopée française (10<sup>e</sup> édition) intitulées « Mise à jour 2003 » entreront en application le 1<sup>er</sup> octobre 2003.

**Art. 2.** – Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 30 juillet 2003.

Pour le ministre et par délégation :  
Par empêchement du directeur général  
de la santé :

*Le chef de service,*  
P. PENAUD

**Arrêté du 8 août 2003 modifiant l'arrêté du 4 août 1987  
modifié relatif aux prix et aux marges des médicaments  
remboursables**

NOR : SANS0323135A

Le ministre de l'économie, des finances et de l'industrie et le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 162-16, L. 162-16-4, L. 162-17 et L. 162-38 ;

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5123-1, L. 5121-8, L. 5121-13, L. 5121-1 (5<sup>e</sup>) et R. 5106 ;

Vu l'arrêté du 4 août 1987 modifié relatif aux prix et aux marges des médicaments remboursables et des vaccins et des allergènes préparés spécialement pour un individu ;

Vu l'avis de la Caisse nationale de l'assurance maladie en date du 17 juillet 2003 ;

Vu la saisine de la commission des accidents du travail et des maladies professionnelles en date du 8 juillet 2003,

**Arrêtent :**

**Art. 1<sup>er</sup>.** – Les articles 2 et 3 de l'arrêté du 4 août 1987 susvisé sont remplacés par les dispositions suivantes :

« **Art. 2.** – I. – Pour les spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux 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<sup>o</sup> Pour l'établissement pharmaceutique qui vend en gros au pharmacien d'officine, ce montant correspond à l'application du barème figurant en annexe I-1 du présent arrêté.

« 2<sup>o</sup> 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 0,53 € ;

« c) Pour les spécialités pharmaceutiques bénéficiant de conditions particulières de dispensation et mentionnées en annexe I-4, un forfait supplémentaire par conditionnement dont le montant est de 0,3 €.

« II. – Pour les spécialités génériques figurant dans un groupe non soumis au tarif forfaitaire de responsabilité et par dérogation au I, la marge qui s'applique, pour le pharmacien d'officine et pour l'établissement pharmaceutique qui vend en gros au pharmacien d'officine, est égale à la marge résultant des dispositions du I applicable à la spécialité de référence appartenant au même groupe générique lorsque celle-ci figure sur la liste prévue à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

« Toutefois, lorsque les contenances de conditionnements ou les dosages de ces deux spécialités sont différents, la marge qui s'applique à la spécialité générique est alignée sur la marge qui serait obtenue par la spécialité de référence pour une contenance de conditionnement ou un dosage identique à celle de la spécialité générique. 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 de la formule figurant en annexe I-3.

« 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.

« **Art. 3.** – I. – Lorsque le prix ou le tarif forfaitaire de responsabilité 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 ou de tarif, les unités de cette spécialité comportant une vignette à leur prix ou tarif antérieur qu'ils détiennent en stock à cette date.

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

« II. - Les dispositions du I s'appliquent également lorsqu'une spécialité pharmaceutique est soumise pour la première fois au tarif forfaitaire de responsabilité.

« III. - Lorsque le prix de la spécialité de référence figurant dans un groupe générique non soumis au tarif forfaitaire de responsabilité est modifié, les spécialités génériques appartenant au groupe générique de la spécialité de référence, tel que défini au 5° de l'article L. 5121-1 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 d'un mois pour les premiers et de deux mois pour les seconds à compter de 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. 2.** - Les dispositions du II de l'article 3 de l'arrêté du 4 août 1987 susvisé s'appliquent à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2004.

**Art. 3.** - Le directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, le directeur de la sécurité sociale et le directeur général de la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 8 août 2003.

*Le ministre de la santé, de la famille  
et des personnes handicapées,*

JEAN-FRANÇOIS MATTEI

*Le ministre de l'économie,  
des finances et de l'industrie,*

FRANCIS MER

#### ANNEXE I-1

##### BARÈME DE MARGE DE L'ÉTABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE QUI VEND EN GROS

POUR LA PARTIE DU PRIX FABRICANT HT comprise entre	COEFFICIENT HT
0 et 22,90 €.....	0,107 4
Au-delà de 22,90 €.....	0,06

#### ANNEXE I-2

##### BARÈME DE MARGE DU PHARMACIEN

POUR LA PARTIE DU PRIX FABRICANT HT comprise entre	COEFFICIENT HT
0 et 22,90 €.....	0,261
Au-delà de 22,90 €.....	0,10
Forfait HT : 0,53 €.	

#### ANNEXE I-3

FORMULE D'OBTENTION DU PRIX FABRICANT HORS TAXE INTERMÉDIAIRE DE CALCUL DE LA SPÉCIALITÉ DE RÉFÉRENCE POUR UNE CONTENANCE DE CONDITIONNEMENT ET/OU POUR UN DOSAGE IDENTIQUE À CEUX DE LA SPÉCIALITÉ GÉNÉRIQUE

PR\*DG/DPR\*UTG/UTR

Dans laquelle :

PR représente le prix fabricant hors taxe de la spécialité de référence ;

DPR représente le dosage de la spécialité de référence ;

DG représente le dosage de la spécialité générique ;

UTR représente le nombre d'unités thérapeutiques (ou, le cas échéant, le nombre d'unités en millilitre ou en gramme pour les formes pharmaceutiques ne répondant pas à une présentation unitaire) contenu dans le conditionnement de la spécialité de référence ;

UTG représente le nombre d'unités thérapeutiques (ou le cas échéant le nombre d'unités en millilitre ou en gramme pour les formes pharmaceutiques ne répondant pas à une présentation unitaire) contenu dans le conditionnement de la spécialité générique.

#### ANNEXE I-4

##### SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES BÉNÉFICIAIRES D'UN FORFAIT SUPPLÉMENTAIRE

Médicaments antirétroviraux :

Zerit, Epivir, Crixivan, Retrovir, Invirase, Norvir, Videx, Hivid, Combivir, Viracept, Sustiva, Fortovase, Viramune, Agenerase.

Médicaments indiqués dans le traitement de l'hépatite C :

Laroféron, Viraféron, Rebetol, Roféron, Infergen, Introna, ViraféronPeg, Pegasys.

Médicaments indiqués dans la contraception d'urgence :

Tétragnon, Norlevo.

Médicaments à prescription restreinte nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :

Roaccutane, Cognex, Aricept, Exelon, Immucyst, Gonal F, Puregon, Auricularum, Rilutek, Cetrotide, Réminyl, Orgalutran, Luvérin, Fostimon, Menopur, Ovitrelle, Selozok, Ebixa.

Médicaments indiqués dans les traitements de substitution et de soutien après le sevrage :

Méthadone AP Paris, Subutex, Nalorex.

Médicaments indiqués dans le sevrage de l'alcoolisme :

Revia, Aotal, Esperal, TTD-B3-B4.

Médicaments d'exception :

Imiject, Modiodal, Bétaféron, Zophren, Kyril, Navoban, Génotonorm, Maxomat, Zomacton, Norditropine, Saizen, Umatrope, Avonex, Anzemet, Rebif, Norditropine Simplexx, Edex, Visudyne, Regranex, Génotonorm Miniquick, Avandia, Actos, Caverject, Kineret, Protopic.

Médicaments stupéfiants :

Skenan, Durogesic, Moscontin, Morphine Lavoisier, Dolosal, Morphine Meram, Palfium, Kapanol, Morphine Aguetant, Eubine, Fortal, Ritaline, Sévredol, Sophidone, Actiscan, Morphine Cooper, Oxycontin.

#### Arrêté du 11 août 2003 relatif au financement des formations et sessions mentionnées au décret n° 2001-1345 du 28 décembre 2001 portant statut particulier du corps des directeurs d'établissements sociaux et médico-sociaux de la fonction publique hospitalière

NOR : SANH0323224A

Le ministre de l'économie, des finances et de l'industrie et le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées,

Vu la loi n° 68-690 du 31 juillet 1968 modifiée portant diverses dispositions d'ordre économique et financier, notamment son article 24 ;

Vu la loi n° 86-33 du 9 janvier 1986 modifiée portant dispositions statutaires relatives à la fonction publique hospitalière, notamment son article 2 ;

Vu le décret n° 92-566 du 25 juin 1992 fixant les conditions et les modalités de règlement des frais occasionnés par les déplacements des fonctionnaires et agents relevant de la fonction publique hospitalière sur le territoire métropolitain de la France ;

Vu le décret n° 96-675 du 24 juillet 1996 modifié relatif aux modalités de financement de la formation des personnels des établissements sociaux ou médico-sociaux mentionnés à l'article 24 de la loi n° 68-690 du 31 juillet 1968 portant diverses dispositions d'ordre économique et financier ;

Vu le décret n° 2001-1207 du 19 décembre 2001 portant statut particulier du corps des attachés d'administration hospitalière et modifiant le décret n° 90-839 du 21 septembre 1990 portant statuts particuliers des personnels administratifs de la fonction publique hospitalière ;

Vu le décret n° 2001-1345 du 28 décembre 2001 portant statut particulier du corps des directeurs d'établissements sociaux et médico-sociaux de la fonction publique hospitalière,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** - Le taux de la participation mentionnée à l'article 5 du décret du 24 juillet 1996 susvisé est fixé à 0,24 %, à compter de l'année 2003, de la masse salariale telle que définie en son article 1<sup>er</sup>.

## **Annexe 5**

### **Arrêté instituant les TFR**

**MINISTÈRE DE LA SANTÉ,  
DE LA FAMILLE ET DES PERSONNES HANDICAPÉES**

**Arrêté du 29 juillet 2003 instituant des tarifs forfaitaires de responsabilité pour des groupes génériques et en fixant le montant**

NOR : SANS0322972A

Le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées,

Vu le code de la santé publique, notamment le 5° de l'article L. 5121-1 ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment son article L. 162-16 ;

Vu l'arrêté du 11 février 2003 relatif aux caractéristiques de la vignette pharmaceutique ;

Vu l'avis du comité économique des produits de santé en date du 23 mai 2003 ;

Vu l'avis du conseil d'administration de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés en date du 2 juillet 2003 ;

Vu l'avis de la commission des accidents du travail et des maladies professionnelles de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés en date du 9 juillet 2003,

Arrête :

**Art. 1<sup>er</sup>.** - Des tarifs forfaitaires de responsabilité sont institués dans les groupes génériques mentionnés en annexe au présent arrêté. Les montants des tarifs applicables à ces groupes génériques sont ceux figurant à la même annexe.

**Art. 2.** - Les dispositions de l'article 2 de l'arrêté du 11 février 2003 susvisé ne s'appliquent pas aux spécialités pharmaceutiques remboursables figurant dans un groupe générique soumis au tarif forfaitaire de responsabilité.

A compter du 8 septembre 2003, tout conditionnement d'une spécialité pharmaceutique remboursable figurant dans un groupe générique soumis au tarif forfaitaire de responsabilité sera livré par les fabricants avec une vignette conforme à l'arrêté du 11 février 2003 susvisé.

A compter du 26 septembre 2003, les pharmaciens d'officine ne pourront réceptionner aucun conditionnement d'une spécialité pharmaceutique remboursable figurant dans un groupe générique soumis au tarif forfaitaire de responsabilité et comportant une vignette non conforme à l'arrêté du 11 février 2003 susvisé.

A compter du 12 octobre 2003, les pharmaciens d'officine ne pourront plus commercialiser les conditionnements de spécialités pharmaceutiques remboursables figurant dans un groupe générique soumis au tarif forfaitaire de responsabilité et comportant une vignette non conforme à l'arrêté du 11 février 2003 susvisé.

Les unités de spécialités pharmaceutiques remboursables figurant dans un groupe générique soumis au tarif forfaitaire de responsabilité et comportant des vignettes non conformes à l'arrêté du 11 février 2003 susvisé ne font l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement que si elles sont délivrées aux patients par les pharmaciens d'officine avant le 12 octobre 2003.

**Art. 3.** - Les dispositions de l'article 1<sup>er</sup> entrent en vigueur à compter du 8 septembre 2003.

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

Fait à Paris, le 29 juillet 2003.

JEAN-FRANÇOIS MATTÉI

## **Annexe 6**

### **Lettre de la CNAM aux assurés sociaux**

## **L'Assurance Maladie**

**en pratique !**

**Juillet/août 2003 n°8**

### **DERNIERE MINUTE**

#### **Le « Tarif Forfaitaire de Responsabilité » c'est quoi ?**

C'est le montant qui sert de référence pour le remboursement de votre médicament de marque. Il est fixé en fonction du prix du générique correspondant. Cette mesure est destinée à réduire, pour des produits équivalents, les dépenses de l'Assurance Maladie. Elle concerne les médicaments de marque dont la délivrance de génériques stagne. Ainsi, à partir de l'automne 2003, si vous préférez un médicament de marque à son générique, tout aussi efficace, vous serez remboursé sur la base de ce tarif forfaitaire. La différence de prix restera à votre charge.

*Plus de détails dans un prochain « L'assurance Maladie en pratique ».*

## **Annexe 7**

### **Liste des *princeps* alignés au TFR**

Groupes génériques	Conditionnement	Spécialité de référence	PFHT avant application du TFR en €	PPTTC avant application du TFR en €	Tarif Forfaitaire de Responsabilité en €	PPTTC après application du TFR le 07/09/2003 en €	PFHT après application du TFR le 07/09/2003 en €	Delta PFHT	Delta PPTTC
<b>Spécialités dont le prix a été aligné sur le TFR</b>									
ACIDE TRANEXAMIQUE 500mg	20 comprimés	EXACYL 500mg cp B/20	3,73	5,75	4,19	4,19	2,61	-30,03%	-27,13%
ACIDE TRANEXAMIQUE 1g/10ml	5 ampoules buvables	EXACYL 1g/10ml 5 amp buv	2,71	4,33	3,20	3,2	1,9	-29,89%	-26,10%
BROMAZEPAM 6mg	30 comprimés	LEXOMIL comprimé-baguettes quadrisécales 6mg B/30	2,59	4,16	3,04	3,04	1,79	-30,89%	-26,92%
		ANKYREX 6MG CPR SEC B/30	1,81	3,36		3,04	1,79	-1,10%	-8,52%
BUSPIRONE 10mg	20 comprimés sécables	BUSPAR 10MG cp sécable B/20	7,2	10,6	7,57	7,57	5,03	-30,14%	-28,58%
CEFADROXIL 125 mg/5 ml	1 flacon	ORACEFAL 125mg/5ml pdr susp buv 12sach	2,05	3,41	2,55	2,55	1,44	-29,76%	-25,22%
CEFADROXIL 250 mg/5 ml	1 flacon ou 12 sachets	ORACEFAL 250mg/5ml pdr susp buv 12sach	3,65	5,64	4,10	4,1	2,55	-30,14%	-27,30%
CEFADROXIL 500 mg	12 gélules	ORACEFAL 500mg gél B/12	6,39	9,47	6,79	6,79	4,47	-30,05%	-28,30%
CEFADROXIL 500 mg/5 ml	1 flacon ou 12 sachets	ORACEFAL 500mg/5ml pdr susp buv 12sach	6,28	9,31	6,67	6,67	4,39	-30,10%	-28,36%
CEFADROXIL 1g	6 comprimés, comprimés dispersibles ou sachets	ORACEFAL 1g cp disp B/6	5,75	8,57	6,16	6,16	4,02	-30,09%	-28,12%
CEFATRIZINE 500mg	8 gélules	CEFAPEROS 500mg gél	6,28	9,31	6,69	6,69	4,4	-29,94%	-28,14%
ENALAPRIL 5mg	28 comprimés	RENITEC 5mg cp sec B/28	6,27	9,3	6,67	6,67	4,39	-29,98%	-28,28%
ENALAPRIL 20mg	28 comprimés	RENITEC 20mg cp sec B/28	17,96	25,63	18,10	18,1	12,57	-30,01%	-29,38%
FLUTAMIDE 250mg	30 comprimés	EULEXINE 250mg cp B/30	33,76	45,4	33,98	33,98	24,12	-28,55%	-25,15%
GLIPIZIDE 5mg	100 comprimés	GLIBENESE 5mg cp sec B/100	13,64	19,6	11,72	11,72	8	-41,35%	-40,20%
GLIPIZIDE 5mg	20 comprimés	GLIBENESE 5mg cp sec B/20	3,03	4,77	3,34	3,34	2	-33,99%	-29,98%
GLIPIZIDE 5mg	100 comprimés	MINIDIAB 5mg cp sec B/100	6,37	9,47	11,72	11,72	8	25,59%	23,76%
GLIPIZIDE 5mg	20 comprimés	MINIDIAB 5mg cp sec B/20	1,4	2,5	3,34	3,34	2	42,86%	33,60%
KETOPROFENE 100mg	30 comprimés	KETUM 100MG CPR B/30	3,29	5,67	5,14	5,14	3,29	0,00%	-9,35%
KETOPROFENE LP 200mg	14 comprimés	KETUM LP 200MG GELU B/14	4,09	6,91	6,10	6,1	3,98	-2,69%	-11,72%
METOCLOPRAMIDE 10mg	40 comprimés sécables	PRIMPERAN 10mg cp sec B/40	3,94	6,05	4,40	4,4	2,76	-29,95%	-27,27%
MEBEVERINE 100mg	30 comprimés, capsules ou gélules	DUSPATALIN 100mg cp enr B/30	2,34	3,81	2,83	2,83	1,64	-29,91%	-25,72%
		COLOPRIV 100MG CAPS B/30	1,64	3,1		2,83	1,64	0,00%	-8,71%
MEBEVERINE 200mg	30 gélules	DUSPATALIN 200mg gel B/30	4,69	7,09	5,12	5,12	3,28	-30,06%	-27,79%
		SPASMOPRIV 200mg cp sec B/30	3,29	5,14		5,12	3,28	-0,30%	-0,39%
MEBEVERINE 200mg	30 gélules	COLOPRIV 200MG GELU B/30	3,28	5,57	5,12	5,12	3,28	0,00%	-8,08%
<b>MEBEVERINE 200mg*</b>	<b>60 gélules</b>				8,80				
MIANSERINE 10mg	30 comprimés ou comprimés sécables	ATHYMIL 10mg cp pell B/30	3,65	5,64	4,12	4,12	2,56	-29,86%	-26,95%
MIANSERINE 30mg	30 comprimés ou comprimés sécables	ATHYMIL 30mg cp pell B/30	7,98	11,69	8,34	8,34	5,58	-30,08%	-28,66%
MIANSERINE 60mg	14 comprimés sécables	ATHYMIL 60mg cp pell B/14	7,13	10,5	7,51	7,51	4,99	-30,01%	-28,48%
NIFEDIPINE 10mg	30 capsules	ADALATE 10mg caps B/30	2,72	4,34	3,20	3,2	1,9	-30,15%	-26,27%
NIFEDIPINE 10mg	90 capsules	ADALATE 10mg caps B/90	7,25	10,67	7,64	7,64	5,08	-29,93%	-28,40%
NIFEDIPINE LP 20mg	30 comprimés	ADALATE LP 20mg caps B/30	5,75	8,57	5,53	5,53	3,57	-37,91%	-35,47%
OXYBUTYRINE 5mg	80 comprimés	DITROPAN 5mg cp B/60	5,31	7,96	5,72	5,72	3,71	-30,13%	-28,14%
		DRIPTANE 5MG CPR SEC B/60	3,72	6,34		5,72	3,71	-0,27%	-8,78%
PHLOROGLUCINOL	10 lyophilisats ou 10 comprimés	SPASFON LYOC 80mg 10sach	1,92	3,22	2,41	2,41	1,34	-30,21%	-25,16%
		SPASSIREX 80MG CPR PLAQ 10	1,34	2,63		2,41	1,34	0,00%	-8,37%
PIROXICAM 10mg	30 comprimés ou 30 gélules	FELDENNE 10mg cp ou gel B/30	5,34	8	4,24	4,24	2,65	-50,37%	-47,00%
PIROXICAM 20mg	15 gélules ou 15 comprimés	FELDENNE 20mg gel ou cp B/15	6,15	9,13	4,59	4,59	2,9	-52,85%	-49,73%
PIROXICAM 20mg dispersible	15 comprimés dispersibles	FELDENNE 20mg cp disp B/15	6,15	9,13	4,59	4,59	2,9	-52,85%	-49,73%
RANITIDINE 150mg	30 comprimés	AZANTAC 150mg cp pell B/30	14,41	20,67	14,65	14,65	10,1	-29,91%	-29,12%
		RANIPLEX 150mg cp pell B/30	16,94	24,21		14,65	10,1	-40,38%	-39,49%
RANITIDINE 300mg	14 comprimés	AZANTAC 300mg cp pell B/14	13,22	19,01	13,46	13,46	9,25	-30,03%	-29,20%
		RANIPLEX 300mg cp pell B/14	15,55	22,27		13,46	9,25	-40,51%	-39,56%
SOTALOL 160mg	30 comprimés	SOTALEX 160mg cp sec B/30	5,96	8,87	6,37	6,37	4,17	-30,03%	-28,18%
SOTALOL 80mg	30 comprimés	SOTALEX 80mg cp sec B/30	3,19	5	3,64	3,64	2,22	-30,41%	-27,20%
SULPIRIDE 0.5g/100ml	1 flacon	DOGMATIL 0.5g/100ml sol buv fl 200ml	2,19	3,6	2,68	2,68	1,53	-30,14%	-25,56%
SULPIRIDE 100mg/2ml	6 ampoules injectables	DOGMATIL 100mg/2ml 6 amp	1,72	2,94	2,22	2,22	1,2	-30,23%	-24,49%
SULPIRIDE 200mg	12 comprimés ou comprimés sécables	DOGMATIL 200mg cp B/12	5,96	8,87	6,09	6,09	3,97	-33,39%	-31,34%
		DOGMATIL 50mg gel B/30	4,12	6,3		4,45	2,8	-32,04%	-29,37%
SULPIRIDE 50mg	30 gélules	AIGLONYL GELU B/30	2,5	4,64		4,45	2,8	12,00%	-4,09%
TIAPRIDAL 100mg	20 comprimés	TIAPRIDAL 100mg cp sec B/20	4,63	7,01	4,15	4,15	2,58	-44,28%	-40,80%
TIMOLOL 0,25% 1 mg/0,4 ml	collyre: 1 flacon de 3ml	NYOLOL 0,25% COLLY FL3ML B/1	1,56	3,21	3,07	3,07	1,81	16,03%	-4,36%
TIMOLOL 0,50% 2 mg/0,4 ml	collyre: 1 flacon de 3ml	NYOLOL 0,50% COLLY FL3ML B/1	1,66	3,39	3,24		1,93	16,27%	-4,42%
		DIGAOL 0,50% COLLY FL3ML B/1	2	3,66		3,24	1,93	-3,50%	-11,48%
VERAPAMIL 120mg	30 comprimés ou 30 gélules	SOPTINE 120mg gel B/30	4,65	7,04	5,10	5,1	3,26	-29,89%	-27,56%
VERAPAMIL LP 240mg	30 comprimés	SOPTINE LP 240mg cp sec B/30	10,58	15,32	8,53	8,53	5,72	-45,94%	-44,32%

Spécialités dont le prix n'a subi aucune variation									
ACIDE TIAPROFENIQUE 100 mg	30 comprimés sécables	SURGAM 100mg cp sec B/30	3,61	5,58	3,92				
ACIDE TIAPROFENIQUE 200 mg	15 comprimés sécables	SURGAM 200mg cp sec B/15	3,61	5,58	4,06				
CIMETIDINE 200mg/2ml	10 ampoules injectables	TAGAMET 200mg/2ml sol inj IM ou IV 10 amp	3,9	5,99	4,36				
CIMETIDINE 200mg	30 comprimés	TAGAMET 200mg cp pell B/30	6,77	10	6,91				
<b>CIMETIDINE 200mg*</b>	<b>90 comprimés</b>				10,64				
CIMETIDINE 200mg	60 comprimés effervescents	TAGAMET 200mg cp eff B/60	13,68	19,65	13,91				
CIMETIDINE 400mg	30 comprimés	TAGAMET 400mg cp pell B/30	14,55	20,87	14,74				
CIMETIDINE 800mg	15 comprimés ou comprimés sécables	TAGAMET 800mg cp pell sec B/15	14,51	20,81	14,74				
CROMOGLICATE DE SODIUM 100mg/5ml	30 ampoules buvables	NALCRON sol buv 30 amp	10,55	15,28	10,85				
ECONAZOLE 1% crème	1 tube	DERMAZOL 1% CR TB30G B/1	1,65	3,11	2,85				
ECONAZOLE 1% émulsion fluide	1 flacon	DERMAZOL 1% EMUL FL30G B/1	1,85	3,42	3,13				
ECONAZOLE 1% poudre	1 flacon	DERMAZOL 1% PDR FL30G B/1	2,96	5,15	4,68				
ECONAZOLE 1% solution	1 flacon	DERMAZOL 1% SOL FL30G B/1	2,22	4	3,64				
FLUTAMIDE 250mg	30 comprimés	PROSTADIREX 250MG CPR B/30	24,11	35,55	33,98				
<b>GLIPIZIDE 5mg*</b>	<b>30 comprimés</b>				4,73				
INDAPAMIDE 2,5mg	30 comprimés	FLUDEX 2,5mg cp pell B/30	8,66	12,64	9,01				
KETOPROFENE 50mg	24 gélules	TOPFENA 50MG GELU B/24	1,39	2,7	2,48				
KETOPROFENE 100mg	30 comprimés	PROFEND 100mg cp pell B/30	4,71	7,12	5,14				
KETOPROFENE 100mg	6 flacons + 6 ampoules injectables	PROFEND 100mg 6 fl + 6 amp inj	4,88	7,36	5,31				
		TOPFENA 100MG INJ FL+AMP B/6	3,41	5,31					
KETOPROFENE LP 200mg	14 comprimés	PROFEND LP 200mg cp B/14	5,54	8,28	6,10				
KETOPROFENE LP 200mg	14 gélules	PROFEND LP 200mg gel B/14	5,84	8,7	6,10				
KETOPROFENE 50mg	24 gélules	PROFEND 50mg gel B/24	1,98	3,31	2,48				
<b>MEBEVERINE 200mg*</b>	<b>60 gélules</b>				8,80				
MOLSIDOMINE 2mg	30 comprimés ou comprimés sécables	CORVASAL 2mg cp sec B/30	3,07	4,83	3,53				
MOLSIDOMINE 2mg	90 comprimés ou comprimés sécables	CORVASAL 2mg cp sec B/90	8,5	12,42	8,85				
MOLSIDOMINE 4mg	30 comprimés	CORVASAL 4mg cp sec B/30	5,11	7,68	5,54				
<b>MOLSIDOMINE 4mg*</b>	<b>90 comprimés</b>				15,21				
<b>NIFEDIPINE LP 20mg*</b>	<b>60 comprimés</b>				10,52				
OXYBUTYRINE 5mg	60 comprimés	ZATUR 5MG CPR SEC B/60	3,13	5,73	5,72				
PROPRANOLOL 40mg	50 comprimés	AVLOCARDYL 40mg cp B/50	2,11	3,49	2,61				
		ADREXAN 40MG CPR B/50	1,48	2,85	2,61				
SULPIRIDE 200mg	12 comprimés ou comprimés sécables	SYNEDIL FORT 200MG CPR BT 12	4,18	7,05	6,09				
SULPIRIDE 0,5g/100ml	1 flacon	SYNEDIL BUV FL200ML BT 1	1,53	2,93	2,68				
SULPIRIDE 100mg/2ml	6 ampoules injectables	SYNEDIL FORT 100MG INJ AMP2ML	1,2	2,41	2,22				
TIMOLOL 0,10% 1 mg/0,4 ml	collyre: 1 flacon de 3ml	TIMOPTOL 0,10% 1mg/0,4ml collyre	2,42	3,92	2,90				
TIMOLOL 0,25% 1 mg/0,4 ml	collyre: 1 flacon de 3ml	TIMOPTOL 0,25% 1mg/0,4ml collyre	2,86	4,54	3,07				
		DIGAOL 0,25% COLLY FL3ML B/1	2	3,66	3,07				
TIMOLOL 0,25% 1 mg/0,4 ml	collyre: 1 flacon de 3ml	GAOPTOL 0,25% COLLY FL3ML B/1	2,15	3,89	3,07				
<b>TIMOLOL 0,25% 1 mg/0,4 ml*</b>	<b>collyre: 1 flacon de 5ml</b>				4,76				
TIMOLOL 0,50% 2 mg/0,4 ml	collyre: 1 flacon de 3ml	TIMOPTOL 0,50% 2mg/0,4ml collyre	3,07	4,83	3,24				
		GAOPTOL 0,50% COLLY FL3ML B/1	2,15	3,89					
<b>TIMOLOL 0,50% 2 mg/0,4 ml*</b>	<b>collyre: 1 flacon de 5ml</b>				5,04				
Spécialités dont le prix a été augmenté									
ECONAZOLE 1% crème	1 tube	PEVARYL 1% cr tb 30g	2,36	3,84	2,85	4,8	3,05	29,24%	25,00%
ECONAZOLE 1% émulsion fluide	1 flacon	PEVARYL 1% emul flu fl 30ml	2,63	4,22	3,13	5	3,19	21,29%	18,48%
ECONAZOLE 1% poudre	1 flacon	PEVARYL 1% pdr loc fl 30g	4,23	6,45	4,68	6,7	4,41	4,26%	3,88%
ECONAZOLE 1% solution	1 flacon	PEVARYL 1% sol loc fl 30g	3,17	4,97	3,64	5,6	3,62	14,20%	12,68%

\*: Produits dont il n'existe pas de présentation princeps



L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon I  
n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ;  
ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.