

La définition des médicaments génériques entre enjeux thérapeutiques et économiques. L'exemple du marché français des inhibiteurs de la pompe à protons

Etienne Nouguez

► **To cite this version:**

Etienne Nouguez. La définition des médicaments génériques entre enjeux thérapeutiques et économiques. L'exemple du marché français des inhibiteurs de la pompe à protons. Revue française des affaires sociales, La documentation française, 2007, pp.99-121. hal-01023881

HAL Id: hal-01023881

<https://hal-sciencespo.archives-ouvertes.fr/hal-01023881>

Submitted on 15 Jul 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

LA DÉFINITION DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES ENTRE ENJEUX THÉRAPEUTIQUES ET ÉCONOMIQUES

L'exemple du marché français des inhibiteurs de la pompe à protons

Étienne Nouguez

La Doc. française | *Revue française des affaires sociales*

2007/3 - n° 3-4
pages 99 à 121

ISSN 0035-2985

Article disponible en ligne à l'adresse:

<http://www.cairn.info/revue-francaise-des-affaires-sociales-2007-3-page-99.htm>

Pour citer cet article :

Nouguez Étienne, « La définition des médicaments génériques entre enjeux thérapeutiques et économiques »
L'exemple du marché français des inhibiteurs de la pompe à protons,
Revue française des affaires sociales, 2007/3 n° 3-4, p. 99-121.

Distribution électronique Cairn.info pour La Doc. française.

© La Doc. française. Tous droits réservés pour tous pays.

La reproduction ou représentation de cet article, notamment par photocopie, n'est autorisée que dans les limites des conditions générales d'utilisation du site ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Toute autre reproduction ou représentation, en tout ou partie, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit, est interdite sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, en dehors des cas prévus par la législation en vigueur en France. Il est précisé que son stockage dans une base de données est également interdit.

La définition des médicaments génériques entre enjeux thérapeutiques et économiques

L'exemple du marché français des inhibiteurs de la pompe à protons

Étienne Nouguez*

La nouvelle sociologie économique française s'intéresse depuis plusieurs années à la question de la qualité des produits. Un véritable espace de réflexion s'est élaboré autour du lien entre qualification des produits et construction des marchés¹. Au cœur des discussions se trouve l'un des piliers de la théorie néoclassique de la concurrence parfaite : le concept de « bien homogène ». Selon cette théorie, chaque marché propose des biens parfaitement identiques (et donc substituables) les uns aux autres et, au sein de ces marchés, la concurrence ne porte que sur les prix, la variable « qualité » étant par hypothèse neutralisée. Les théories de la différenciation des produits ont profondément modifié cette approche, en introduisant l'idée d'une concurrence basée sur les caractéristiques des biens (Gabszewicz, 2006). Pour un même type de biens, plusieurs marchés peuvent coexister avec des niveaux de prix et de qualité très différents, dès lors que les différentes versions de ce bien ne sont pas jugées identiques par les consommateurs. Il devient ainsi possible de penser le lien entre la qualification des produits, les formes de concurrence et les interdépendances entre les marchés. Ainsi, différents travaux ont montré l'importance de la notion de commensurabilité pour comprendre la définition des caractéristiques des produits et ses conséquences sur la structuration des marchés (Espeland et Stevens, 1998 ; Cochoy, 2002). Comme l'a expliqué Chamberlin (1962), repris par certains sociologues (Callon, Méadel et Rabeharisoa, 2000 ; Callon et Muniesa, 2002), une différenciation efficace des produits suppose que soit établi au préalable un « fond commun » de similitudes qui permette leur comparaison et donc leur substitution. Les entreprises qui entendent se faire concurrence sur la qualité sont amenées à s'appuyer sur des repères stables pour proposer des produits qui se ressemblent sans se confondre et capter ainsi une partie des consommateurs qui étaient attachés au produit concurrent (Grandclément, 2006 ; Cochoy,

* Doctorant en sociologie au sein du laboratoire « Institutions et dynamiques historiques de l'économie » (université Paris X – Nanterre) et attaché temporaire d'enseignement et de recherche à l'université Toulouse III – Le Mirail.

1. Pour une présentation très claire des débats qui animent cet espace, on peut consulter le dossier de la revue *Sociologie du travail* consacré à la « qualité » (Musselin et Paradeise, 2002).

2004). Les mécanismes de différenciation/standardisation des produits sont de ce fait un enjeu crucial dans la concurrence entre producteurs.

Le marché français du médicament constitue un objet intéressant pour penser le rôle clé de la qualité des produits dans l'évolution des marchés. La définition des médicaments mobilise en effet des logiques sanitaires, financières et industrielles, qui rendent les stratégies de différenciation très risquées mais aussi très payantes en cas de succès. Ces stratégies sont en effet limitées à la fois par les risques potentiels qu'elles font encourir aux patients mais aussi par l'existence de brevets garantissant aux « innovateurs » une protection contre les copies. Dans le même temps, ce marché représente en France un enjeu important pour les pouvoirs publics, tant en termes sanitaires qu'en termes financiers. Il s'agit pour eux d'assurer un accès large des patients aux médicaments mais aussi de préserver les finances de l'assurance maladie, tout en valorisant les inventions des laboratoires. La politique des médicaments génériques, mise en place ces dix dernières années, a tenté d'assurer un équilibre entre ces logiques contradictoires. En définissant légalement ces médicaments comme des copies « essentiellement similaires » aux médicaments *princeps* (d'origine), les pouvoirs publics entendaient créer des marchés de concurrence parfaite où le prix serait la principale variable de comparaison. Ils espéraient ainsi maintenir un large accès des patients à des médicaments ayant fait leurs preuves tout en générant des économies pour l'assurance maladie. Par ailleurs, l'arrivée des génériques pourrait constituer un aiguillon pour les laboratoires en mal d'innovation. Mais comme l'explique N. Fligstein (2001), les entreprises en situation de domination sur un marché sont, quoi qu'elles en disent, les adversaires résolus d'une logique de concurrence parfaite qui conduirait à une guerre des prix menaçant dangereusement leur position. On a donc assisté, avec l'arrivée des médicaments génériques, au développement de nouveaux médicaments dont l'objectif était de se substituer dans les prescriptions des médecins aux médicaments devenus « généricables » et de déborder ainsi le cadrage mis en place par les pouvoirs publics¹. Alors que l'apport thérapeutique de ces médicaments était sujet à caution, ces nouveaux médicaments se sont souvent substitués aux médicaments « généricables » dans les prescriptions médicales et ont fortement limité la progression des génériques².

Le marché des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) offre une illustration de ces pratiques de cadrage/débordement autour de la définition des médicaments. Bien que ce marché ne comporte pas moins de huit spécialités *princeps* correspondant à cinq principes actifs différents, tous ces médicaments appartiennent à la même famille moléculaire et partagent les mêmes

1. Nous empruntons la terminologie de M. Callon (1999) en termes de « cadrage/débordement » qui permet de penser la dynamique d'innovation sur le marché du médicament.

2. Une autre analyse de ces stratégies antigénériques est développée dans l'article de Grandfils N., Paris V. et Sermet C., (2004). Par ailleurs, Dupuy J.-P. et Karsenty S. (1974) ou Angell M., (2004), proposent des analyses très fines du rôle des *me-too* dans la concurrence entre les laboratoires pharmaceutiques.

indications et le même mécanisme d'action. L'arrivée des génériques du Mopral® (oméprazole) en 2004 s'est traduite par une transformation profonde du marché : les oméprazoles (génériques et *princeps*) n'ont cessé de perdre des parts de marché face à leurs concurrents, alors que le marché était en pleine expansion. L'un de ces concurrents, l'Inexium®, dont le principe actif est un isomère de l'oméprazole, a été développé et commercialisé par le même laboratoire que le Mopral®. Toujours protégé par un brevet, l'Inexium® pouvait ainsi permettre à son producteur de maintenir ses prix et ses parts de marché malgré l'arrivée des génériques de son ancien médicament phare. L'arrivée de l'Inexium®, et les réactions qu'il a provoquées au sein des agences d'évaluation, permet de comprendre les valeurs qui ont structuré la définition des médicaments génériques par les pouvoirs publics. Le problème qui s'est posé aux pouvoirs publics était de savoir si l'Inexium® apportait une plus-value thérapeutique ou s'il s'agissait d'une simple innovation commerciale dont le but était de contourner la concurrence des médicaments génériques. Dans ce second cas, fallait-il modifier la définition des médicaments génériques pour prendre en compte ces pratiques de contournement ?

À partir de l'analyse du marché des IPP, nous entendons analyser¹ la dynamique qui relie la définition des produits au contrôle du marché. Nous montrerons, dans un premier temps, comment les pouvoirs publics ont tenté, *via* la définition légale des médicaments génériques, de construire un marché de biens homogènes où pourrait régner la concurrence par les prix. Nous nous intéresserons alors aux stratégies de différenciation adoptées par certains laboratoires de *princeps* pour maintenir leur position sur le marché. Enfin, nous analyserons les tentatives des pouvoirs publics de recadrer ces stratégies de différenciation à partir d'une nouvelle définition de l'équivalence entre les médicaments.

■ La définition légale des médicaments génériques : copies parfaites et concurrence parfaite

Le développement du marché des médicaments génériques en France est le résultat d'un très fort investissement des pouvoirs publics. En définissant les médicaments génériques comme des copies « essentiellement similaires », les pouvoirs publics ont tenté de construire un marché de biens homogènes où la concurrence ne porte que sur les prix. Par ailleurs, une politique d'incitations financières a été mise en place afin de sensibiliser les professionnels de santé à la prescription et à la délivrance de ces médicaments. Ainsi, la construction d'une copie identique dans son « essence » au médicament

1. Nous tenons à remercier vivement F. Vatin et A. Marchand ainsi que les deux rapporteurs anonymes de la revue. Par leurs remarques précises et étayées, ils nous ont permis d'éclairer les zones d'ombre qui subsistaient dans les premières versions de cet article.

princeps a pour corollaire l'établissement d'une concurrence parfaite au sein du marché des médicaments non brevetés.

La définition des médicaments génériques comme biens homogènes

Jusqu'en 1996, il n'existait pas en France de définition légale du médicament générique, ce qui constituait un obstacle majeur au développement du marché. Du côté de l'offre, les laboratoires qui auraient pu proposer ces produits, manquaient de repères stables sur lesquels s'appuyer pour positionner leur offre, tant dans le domaine de la production que dans celui de la commercialisation. La concurrence entre laboratoires ne semblait pas conduire à une uniformisation des produits proposés mais au contraire à une multiplication de médicaments légèrement différents (les « *me-too* »), remboursés par l'assurance maladie mais vendus à des prix plus faibles. Du côté de la demande, l'absence de garantie claire sur l'identité des copies entraînait la méfiance des patients et des médecins (Pierrin-Lépinard et Rosier, 1995).

L'adoption d'une définition légale par l'ordonnance du 24 avril 1996 peut donc être considérée comme le point de départ et le socle de la politique du médicament générique en France. L'article L. 5121-1 du Code de la santé publique reprend la définition européenne des « médicaments essentiellement similaires » pour définir « la spécialité générique » comme ayant le même principe actif (en quantité et en qualité), la même forme pharmaceutique (à l'exception des formes orales à libération immédiate comme les comprimés, les poudres ou les gélules, qui sont considérées comme une seule et même forme) et la même diffusion dans l'organisme (bio-équivalence) que la spécialité de référence. Le médicament générique est donc défini par sa composition, son « essence » mais aussi par ses modalités de diffusion dans l'organisme. Le présupposé implicite à cette définition est qu'un médicament qui partage toutes ces caractéristiques avec le médicament *princeps* ne saurait différer dans son efficacité¹. Cette définition a servi de support à la mise en place d'un Répertoire officiel des groupes génériques où sont inscrites, par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), les spécialités *princeps* et génériques jugées équivalentes. Chaque groupe du répertoire, qui regroupe la spécialité de référence et ses copies génériques, constitue une unité propre dans laquelle tous les médicaments sont jugés « essentiellement similaires » et donc directement substituables par le pharmacien.

1. Les spécialités peuvent néanmoins différer par leurs excipients et, dans le cas des formes orales, par leur taille, leur forme, leur couleur et leur conditionnement... Ces éléments, jugés secondaires d'un point de vue pharmacologique, peuvent néanmoins influencer sur le confort du traitement et dans certains cas provoquer des allergies. Ces différences sont souvent mobilisées par les patients pour expliquer une moindre efficacité ressentie dans l'usage des médicaments génériques (Nouguez, 2007).

Cette définition joue donc un rôle très important dans la structuration du marché des médicaments génériques. En poussant les laboratoires de génériques à respecter un cahier des charges très strict, la loi limite considérablement les stratégies de différenciation des produits qui pourraient naître au sein du groupe générique. La concurrence au sein du groupe ne pourra pas se faire sur la qualité (ou alors sur des éléments jugés « secondaires » par le législateur) mais devra porter sur les prix. Le laboratoire de médicaments *princeps*, s'il maintient un prix plus élevé que celui des médicaments génériques, ne pourra faire valoir qu'un « effet marque » et risque donc de perdre très rapidement une grande partie de ses parts de marché. Du côté des consommateurs (médecins et patients), cette définition semble aussi permettre un basculement, puisqu'aux yeux des pouvoirs publics, aucune différence fondamentale ne semble justifier la supériorité du *princeps* sur ses copies génériques.

En fixant les caractéristiques fondamentales des médicaments génériques, les pouvoirs publics ont donc conjointement posé les modalités de leur comparaison et de leur substitution par les acteurs de santé et les frontières de la concurrence entre les laboratoires. Ils ont ainsi neutralisé la « variable produit » pour concentrer l'attention des différents acteurs du marché sur les prix, qui vont servir de moyen d'intéressement à la substitution.

De la copie parfaite à la concurrence parfaite

Pour faire pencher la balance en faveur des médicaments génériques, les pouvoirs publics ont été amenés à mettre en place des mesures modifiant les droits des acteurs de santé sur le choix des médicaments et les « bénéfiques » économiques issus de ce choix. Il s'agissait par là de favoriser l'émergence d'une offre importante de médicaments génériques mais aussi d'inciter les patients et les médecins au choix de ces médicaments.

Les prix des médicaments remboursés sont fixés en France par le Comité économique des produits de santé (CEPS), sur la base de négociations avec les laboratoires concernés¹. Dans le cas des médicaments génériques, la règle de fixation des prix était à l'origine assez simple, puisqu'elle consistait à fixer leur prix à un niveau inférieur de 30 à 40 % à celui du médicament *princeps* correspondant. Ces niveaux de prix, relativement élevés si on les compare aux faibles coûts de production de ces médicaments, visaient à favoriser le développement rapide d'une offre rentable en laissant une marge relativement importante aux laboratoires qui décidaient d'entrer sur le marché. Néanmoins, du côté de la demande, une politique reposant sur le prix de vente au public risquait de buter sur l'insensibilité des patients aux

1. Ce Comité est composé de représentants des ministères de la Santé et de l'Économie, de la Sécurité sociale et des organismes nationaux d'assurance maladie obligatoire et complémentaire. Sa création remonte à 1987 mais son institutionnalisation ne date que de 1996 (Buisson, Giorgi, 1997). Les principes guidant l'action du CEPS sont par ailleurs présentés sur le site du Comité : <http://www.sante.gouv.fr/ceps/>

prix des médicaments : quel que soit leur choix, la dépense serait entièrement prise en charge par l'assurance maladie et les complémentaires santé¹ ; il n'y avait donc aucune raison de préférer le médicament générique. Les pouvoirs publics ont donc dans un premier temps « mis » sur les pharmaciens et les médecins pour inciter les patients à privilégier les médicaments génériques.

Créé par la loi du 23 décembre 1998, le droit de substitution, qui autorise les pharmaciens à substituer, avec l'accord du patient, les spécialités d'un même groupe générique entre elles, est l'une des clés de voûte de la politique des médicaments génériques. Pour inciter les pharmaciens à utiliser ce droit de substitution, les pouvoirs publics leur ont permis de tirer une marge supérieure de la vente des médicaments génériques. Ainsi, la marge forfaitaire est identique pour les différentes spécialités, génériques et *princeps*, d'un même groupe mais les laboratoires de génériques ont la possibilité d'offrir des remises commerciales allant jusqu'à 10,74 % du prix fabricant pour les médicaments génériques (contre 2,5 % pour les médicaments *princeps*). Cette différence de remise, si elle était utilisée par les laboratoires de génériques, pourrait favoriser l'investissement des pharmaciens dans l'achat et la vente de médicaments génériques. De fait, les laboratoires de génériques ont proposé de très importantes remises, bien au-delà du plafond légal, sous la forme de prestations dites « de coopération commerciale » qui rémunéraient officiellement le travail de promotion des médicaments génériques par le pharmacien mais qui en réalité résultaient du pouvoir de marché acquis par le pharmacien *via* le droit de substitution. En effet, dès lors que le pharmacien peut remplacer une spécialité générique par une autre appartenant au même groupe, il est en position de force face aux nombreux laboratoires de génériques qui entendent être référencés dans sa pharmacie. La « guerre des prix » entre laboratoires de médicaments génériques a donc bien eu lieu mais elle a concerné, avant tout, le prix de vente au pharmacien. Les pouvoirs publics ont fermé les yeux sur ces pratiques pour permettre le développement du marché des médicaments génériques. De fait, le gain de marge issu de la substitution a été suffisamment important pour que de nombreux pharmaciens s'investissent dans la substitution auprès de leurs patients.

Enfin, les pouvoirs publics ont tenté d'intéresser à la prescription des génériques les médecins, jusque-là très réticents au développement de ces produits qu'ils considéraient bénéficier aux seuls pharmaciens. Ainsi l'accord du 5 juin 2002 entre l'assurance maladie et les médecins posait comme contrepartie à la revalorisation du tarif de consultation du médecin généraliste (la fameuse « consultation à vingt euros »), un engagement collectif selon lequel 25 % des lignes de prescription devaient être écrites en

1. Ainsi, d'après un *Rapport du Haut Comité pour l'avenir de l'assurance maladie* (2004), le taux de prise en charge moyen par l'assurance maladie était en 2004 d'environ 78 % pour les soins ambulatoires ; la même année, près de 91 % des Français bénéficiaient d'une couverture complémentaire.

dénomination commune internationale (DCI)¹, et 12,5 % devaient concerner des médicaments du répertoire des groupes génériques. Selon la CNAM (2003), cet accord aurait joué un rôle important dans le «décollage» des génériques en 2002 : bien que le taux de 25 % de prescriptions en DCI n'ait jamais été atteint, cet accord aurait mis fin au comportement d'obstruction de nombreux médecins vis-à-vis des médicaments génériques et permis au taux de génériques, qui stagnait autour de 35 % (en volume) entre janvier et mai 2002, d'atteindre 49 % en décembre 2002.

L'évolution du marché des médicaments génériques

La politique du médicament générique organise donc une concurrence très forte à l'intérieur de chaque groupe générique. En neutralisant les différences « objectives » susceptibles d'affecter la comparaison entre les médicaments et en intéressant les différents acteurs du marché à la substitution, cette politique a progressivement fait pencher la balance en faveur des médicaments génériques. De fait, l'apparition d'un grand nombre de laboratoires génériqueurs sur le marché français des médicaments² et l'investissement important des pharmaciens dans la substitution ont conduit à une croissance de la part des médicaments génériques au sein du marché des médicaments généricables de 24 % en 2000 à 39 % en 2002, 57 % en 2004 et 66 % en 2006³.

Le cas du Mopral® (oméprazole) illustre parfaitement cette dynamique. Lancé sur le marché français en 1989, ce médicament est rapidement devenu un *blockbuster*⁴, occupant la première place du marché en montants remboursés par la Sécurité sociale de 2000 à 2002⁵. L'arrivée de génériques de ce médicament laissait donc espérer d'importantes économies pour l'assurance maladie et des marges substantielles aux laboratoires de génériques. La création du groupe générique «oméprazole 20 mg» a eu lieu à la mi-mai 2004 et à peine un mois plus tard, la part en volume des génériques au sein du groupe avait déjà dépassé les 50 %. Elle est aujourd'hui de près de

1. La dénomination commune internationale (DCI) est le nom donné par l'OMS au principe actif d'un médicament. La plupart des médicaments génériques ont pour nom la DCI suivie du nom du laboratoire, alors que les médicaments princeps ont un nom de fantaisie, la DCI étant écrite en caractères plus petits sur la boîte. Ces différences de noms peuvent poser des problèmes d'identification aux patients et les pousser à refuser la substitution lorsque la prescription a été faite en nom de marque.

2. Une vingtaine de laboratoires offrant une large gamme de médicaments génériques se dispute aujourd'hui le marché français de ces produits, même si les deux *leaders* (Biogaran et Merck Génériques) occupent à eux seuls près de 50 % du marché.

3. Les chiffres de 2000, 2002 et 2004 sont issus d'un document de la CNAMTS (2005), le chiffre de 2006 provient d'un document de l'URCAM Île-de-France (2007).

4. Un *blockbuster* est un médicament dont le chiffre d'affaires annuel dépasse le milliard d'euros au niveau mondial.

5. Le classement des 100 médicaments les plus coûteux pour l'assurance maladie est publié chaque année. Le Mopral® a occupé la première place de 2000 à 2002 avant d'être détrôné en 2003 par le Plavix® qui était toujours en 2006 le médicament le plus coûteux. Il est intéressant de noter que, si le Mopral®, concurrencé par les médicaments génériques, avait chuté en 2006 à la 36^e place du classement, les autres IPP, l'Inexium®, l'Inipomp®, le Pariet®, et l'Ogast® occupaient respectivement les 4^e, 16^e, 21^e et 25^e places du classement (CNAMTS, 2007).

80 %. De la même façon, le groupe « oméprazole 10 mg » n'a été créé que dans le cours de l'année 2005 et néanmoins, en 2006, la part en volume des génériques au sein de ce groupe atteignait déjà 76 % (cf. tableaux *infra*). La définition très stricte de la similarité entre le médicament générique et le médicament *princeps* a permis aux génériques du Mopral® d'apparaître comme parfaitement substituables à ce dernier. Par ailleurs, l'écart de prix très important entre le *princeps* et ses génériques, en pourcentage (-30 % pour les dosages à 10 mg, -40 % pour les dosages à 20 mg) comme en valeur absolue (de 4 à 20 euros selon le dosage et la taille des boîtes), a constitué un argument clé dans la communication des pharmaciens et de l'assurance maladie auprès des patients, en dépit de la prise en charge collective de ces dépenses. Enfin, les montants en jeu ont poussé les laboratoires de génériques à investir massivement le marché et à intéresser les pharmaciens à une substitution active. Ainsi, la substitution croissante du Mopral® est venue renforcer une dynamique du marché qui tendait à basculer, après un départ laborieux, en faveur des médicaments génériques.

Pourtant, alors que l'évolution du marché de l'oméprazole semblait confirmer le succès de la politique française des médicaments génériques, l'assurance maladie (2006) a tiré la sonnette d'alarme. En effet, malgré la très forte progression des génériques au sein des groupes « oméprazole », la part de ces groupes dans le marché global des inhibiteurs de la pompe à protons n'a cessé de diminuer alors que, dans le même temps, les dépenses globales consacrées aux inhibiteurs de la pompe à protons augmentaient. Comment expliquer ce phénomène paradoxal ? Les pouvoirs publics auraient-ils concentré leurs efforts sur le mauvais marché ? Pour répondre à ces questions, nous allons élargir notre point de vue, en considérant l'insertion du groupe générique dans la classe thérapeutique. C'est en effet à ce niveau que les laboratoires de *princeps* ont trouvé une parade contre la concurrence des médicaments génériques.

■ Aux frontières du groupe générique : équivalents thérapeutiques et concurrence monopolistique

En restreignant la définition des médicaments génériques à une « similarité d'essence » avec les médicaments *princeps* et en introduisant le droit de substitution pour les pharmaciens, les pouvoirs publics ont pu mettre en place une concurrence par les prix au sein des groupes génériques, ce qui a conduit à une chute sensible des parts de marché des médicaments *princeps* au sein de ces groupes. Néanmoins, ce cadrage très serré ouvre la possibilité pour les laboratoires de contourner cette concurrence par une différenciation des produits. En effet, le groupe générique s'intègre dans un marché plus grand constitué de l'ensemble des médicaments qui partagent les mêmes indications. La classe thérapeutique, qui regroupe tous ces équivalents, constitue un marché où les biens ne sont qu'imparfaitement substituables, car ils n'ont

pas le plus souvent le même principe actif, le même dosage ou les mêmes modalités d'administration. Par ailleurs, la classe thérapeutique se distingue du groupe générique par les acteurs à qui revient le choix du médicament. Alors que les pharmaciens ont le droit de substituer entre elles les différentes spécialités d'un même groupe générique, seul le médecin est légalement autorisé à choisir le principe actif qui sera finalement consommé par le patient. On peut donc distinguer deux marchés des médicaments avec deux formes de concurrence associées : le groupe générique où régnerait une concurrence parfaite ; la classe thérapeutique où la concurrence entre les médicaments serait monopolistique. La politique du médicament générique, en fixant les frontières du groupe générique comme limite à la substitution entre médicaments, ne prend pas en compte l'existence de ce marché d'équivalents thérapeutiques. C'est pourtant ce marché qui a servi de support à la stratégie antigénérique que nous allons étudier à présent.

Les équivalents thérapeutiques face à l'évaluation

La différenciation des produits est un phénomène classique sur le marché des médicaments. Malgré l'existence de brevets, une classe thérapeutique est rarement occupée par un seul médicament, surtout lorsqu'elle génère un important chiffre d'affaires. Ainsi, des médicaments appelés couramment « *me-too* » (littéralement « moi aussi ») permettent à des laboratoires de venir concurrencer le médicament *leader* avec des médicaments proches dans leur profil pharmacologique et thérapeutique. Néanmoins, contrairement aux médicaments génériques, ces médicaments doivent passer par toutes les phases d'essais cliniques, sont parfois développés sur la même période que le médicament *leader* et peuvent avoir un profil différent en termes de bénéfices/risques. Le marché des IPP est un bon exemple de cette concurrence monopolistique entre équivalents thérapeutiques puisque, après le Mopral® (oméprazole) commercialisé en France en 1989, on a vu apparaître d'autres inhibiteurs de la pompe à protons : Lanzor®, et Ogast® (lansoprazole) en 1996, Eupantol® et Inipomp® (pantoprazole) en 1997, Pariet® (rabéprazole) en 1999 et Inexium® en 2002¹. Ces médicaments diffèrent non seulement par leur principe actif mais aussi par leur dosage, les gélules pouvant contenir de 10 à 20 mg pour l'oméprazole et le rabéprazole, 15 à 30 mg pour le lansoprazole, et 20 à 40 mg pour le pantoprazole et l'ésoméprazole. Malgré ces différences, tous ces médicaments partagent le même mode d'action et les mêmes indications².

1. La plupart des IPP ont fait l'objet d'un comarketing, c'est-à-dire la commercialisation par deux laboratoires d'un même principe actif sous deux noms différents. Dans le cas des IPP, ces accords ont été systématiquement passés entre un laboratoire étranger et un laboratoire français.

2. Les IPP inhibent la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales de l'estomac en bloquant une enzyme responsable de la sécrétion de protons. Ils sont indiqués dans le traitement des reflux gastro-œsophagiens (RGO) et des œsophagites par RGO, l'éradication, en association avec des antibiotiques, d'une bactérie (*Helicobacter pylori*) responsable des ulcères gastrique et duodénal et le traitement et la prévention des lésions gastro-duodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AFSSAPS, 2007).

Le problème posé aux pouvoirs publics par ces équivalents thérapeutiques, qui diffèrent par leurs principes actifs et leurs dosages mais qui ont les mêmes indications, est alors de les situer les uns par rapport aux autres : ces médicaments sont-ils supérieurs ou équivalents les uns aux autres dans leur *ratio* bénéfices/risques ? Cette question a des implications à la fois sanitaires et économiques¹. D'un point de vue sanitaire, il est important de savoir si la substitution d'un médicament par un autre, risque de modifier les résultats du traitement. Si le *ratio* bénéfices/risques est supposé identique dans la substitution entre spécialités d'un même groupe générique, il n'en va pas forcément de même avec les équivalents thérapeutiques. D'un point de vue économique, répondre à cette question revient à mesurer le degré de substituabilité entre les médicaments et donc à justifier d'éventuelles différences de prix, de taux de remboursement, voire de parts de marché. À l'instar des médicaments génériques, si ces médicaments sont parfaitement substituables, les acteurs de santé devraient privilégier le médicament le moins cher. En France, cette évaluation de l'intérêt des médicaments est effectuée par la Commission de la transparence. Cette Commission, intégrée en 2004 à la Haute Autorité de santé, a pour mission de déterminer le service médical rendu (SMR) par un médicament, c'est-à-dire l'intérêt thérapeutique absolu de ce médicament (et de la classe thérapeutique à laquelle il appartient), et l'amélioration de service médical rendu (ASMR), c'est-à-dire la « plus-value » thérapeutique apportée par ce médicament comparativement à d'autres médicaments de la même classe thérapeutique². Cette évaluation a des conséquences sur le taux de remboursement du médicament, fixé en fonction du SMR, mais aussi sur le prix de vente du médicament, fixé en fonction de l'ASMR. Ainsi, les médicaments n'offrant pas d'ASMR ne peuvent être acceptés au remboursement que s'ils engendrent une économie dans le coût du traitement médicamenteux et donc s'ils sont vendus à des prix par unité de prise inférieurs à ceux des médicaments déjà présents sur le marché.

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont apparus à la Commission de la transparence et aux médecins comme des médicaments très intéressants, permettant de traiter une large palette d'affections avec une efficacité spectaculaire et des effets secondaires limités (AFSSAPS, 2007). Leur service médical rendu a donc été jugé « important » par la Commission, ouvrant droit à un taux de remboursement à 65 % et à un prix élevé. Leurs parts de marché n'ont cessé de croître sur le marché des antiulcéreux mais aussi sur

1. Urfalino P. (2005) résume parfaitement le débat sur la légitimité thérapeutique et économique des *me-too*, à partir de l'exemple de la cévistatine.

2. L'évaluation menée pour accorder une autorisation de mise sur le marché (AMM) se concentre sur le *ratio* bénéfices/risques du médicament, sans s'intéresser directement à son apport thérapeutique par rapport aux autres médicaments déjà présents sur le marché. Ces critères n'empêchent donc pas un *me-too* d'obtenir une AMM, dès lors qu'il démontre une supériorité contre *placebo* (Hauray, 2006 ; Urfalino, 2005).

le marché des antiacides (Balsan, Chambaretaud, 2002)¹. Pour autant, si la classe thérapeutique des IPP constitue globalement une avancée dans le traitement des reflux gastro-œsophagiens (RGO), y a-t-il des différences entre ces IPP? Aux yeux de la Commission de la transparence, les successeurs du Mopral® n'offraient pas d'amélioration du service médical rendu. Leur prix devait donc être inférieur à celui du Mopral®. L'Inexium® constitue cependant une exception très intéressante. Ce médicament, qui a pour principe actif un isomère S de l'oméprazole (l'ésoméprazole)², a été conçu par AstraZeneca dans le but explicite de se substituer à son médicament phare, le Mopral®. Toujours protégé par un brevet, il constitue donc un substitut direct du Mopral® dans les prescriptions médicales, sans être généricable. Comme le rappelle M. Angell (2004), les tests cliniques sur l'ésoméprazole ont été faits contre *placebo* ou contre d'autres IPP mais avec des dosages supérieurs (ésoméprazole 20 mg ou 40 mg *versus* oméprazole 20 mg ; ésoméprazole 40 mg *versus* lansoprazole 30 mg...). La Commission de la transparence concluait donc en 2002 : « *Il existe une différence dans la cicatrisation des œsophagites en faveur de l'ésoméprazole 40 mg par rapport à l'oméprazole 20 mg et le lansoprazole 30 mg ainsi que dans la prévention de la récurrence après cicatrisation entre ésoméprazole 20 mg et lansoprazole 15 mg. Ces différences sont faibles en pourcentage et n'ont pas de signification clinique.* »³ Pourtant, l'Inexium® a obtenu une ASMR mineure (niveau IV) par rapport à l'oméprazole, en raison de la rapidité d'installation des effets maximaux, sans que l'on puisse déterminer si cette plus grande rapidité était due aux variations de doses ou au principe actif lui-même.

Les avis de la Commission de la transparence ont des conséquences directes sur la fixation des prix par le Comité économique des produits de santé. Ainsi, une ASMR nulle condamne un laboratoire à proposer ses médicaments à un prix inférieur à ceux des médicaments déjà commercialisés. Ce fut le cas pour les différents IPP, dont le prix de vente fut, dès leur commercialisation, inférieur à celui du Mopral® à dosage équivalent, à l'exception de l'Inexium® qui fut commercialisé à des prix supérieurs ou égaux au Mopral®. Nous avons reconstruit l'évolution des prix sur le marché des IPP, en nous appuyant sur une base de données de l'assurance maladie⁴. Nous avons ramené les prix des différents conditionnements au prix (en euros) d'une dose quotidienne définie, c'est-à-dire une gélule ou un comprimé. Nous avons cependant séparé le tableau en fonction des dosages (demi-dose

1. Balsan et Chambaretaud (2002) montrent notamment comment les médecins ont été amenés à prescrire très largement ces médicaments à la place d'autres antiulcéreux (les anti-H₂), aussi efficaces dans le traitement d'acidités gastriques occasionnelles et moins coûteux, voire à la place d'antiacides, alors que les indications des deux types de médicaments ne se recoupent pas.

2. Le Mopral® est constitué à parts égales de formes R et S d'oméprazole. L'Inexium® ne contient, quant à lui, que les formes S de l'oméprazole (d'où le nom du principe actif : S-oméprazole ou ésoméprazole).

3. L'avis de la Commission de la transparence du 18 décembre 2002 sur Inexium® est disponible à l'adresse suivante : http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_399748.

4. Cette base de données est accessible à l'adresse suivante : http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_399748.

et pleine dose), pour prendre en compte la place particulière de l'Inexium® 20 mg et l'évolution différente des prix en fonction de ces dosages.

Tableau 1 : Prix moyen des différents IPP pour une journée de traitement à demi ou pleine dose (en euros)

		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Journée de traitement à demi dose	Mopral®/ Zoltum® 10 mg	1,00	1,00	1,05	1,05	0,98	0,96	0,96	0,96	0,96	0,82	0,82	0,82
	Lanzor®/Ogast®/ Ogastoro® 15 mg	0,80	0,80	0,86	0,86	0,86	0,84	0,84	0,84	0,83	0,82	0,77	0,66
	Eupantol®/ Inipomp® 20 mg			0,86	0,86	0,86	0,82	0,83	0,83	0,83	0,83	0,78	0,78
	Pariet® 10 mg				0,87	0,87	0,83	0,83	0,82	0,82	0,78	0,76	0,76
	Inexium® 20 mg						1,43	1,43	1,43	1,23	1,23	1,05	0,89
	Oméprazole générique 10 mg									0,66	0,56	0,56	0,56
Journée de traitement à pleine dose	Mopral®/ Zoltum® 20 mg	2,04	2,04	2,15	1,91	1,91	1,82	1,82	1,82	1,82	1,56	1,56	1,56
	Lanzor®/Ogast®/ Ogastoro® 30 mg	1,78	1,78	1,91	1,98	1,95	1,78	1,78	1,77	1,77	1,67	1,48	1,28
	Eupantol®/ Inipomp® 40 mg	1,62	1,71	1,76	1,80	1,76	1,62	1,62	1,62	1,62	1,50	1,50	1,50
	Pariet® 20 mg			1,56	1,53	1,53	1,53	1,53	1,52	1,52	1,45	1,41	1,41
	Inexium® 40 mg						1,82	1,82	1,82	1,49	1,42	1,22	1,22
	Oméprazole générique 20 mg								1,24	1,08	0,93	0,93	0,93

L'analyse du tableau 1 permet de tirer plusieurs constats, qui tendent à nuancer le tableau négatif sur les « *me-too* ». Tout d'abord, on constate que les équivalents thérapeutiques du Mopral® constituaient jusqu'en 2004 des atouts pour l'assurance maladie. Ils étaient en effet commercialisés à des prix inférieurs au Mopral®, alors qu'ils apportaient le même service médical. Ils jouaient donc pour l'assurance maladie le même rôle que les médicaments génériques, en introduisant une concurrence par les prix sur le marché des IPP¹. C'est l'arrivée des médicaments génériques qui modifie le statut économique de ces médicaments : dès lors qu'on peut leur substituer des médicaments aussi efficaces mais moins chers, ces équivalents thérapeutiques cessent de représenter une source d'économies pour l'assurance maladie et deviennent au contraire un coût pour cette dernière. De ce point de vue, l'Inexium® joue, là encore, un rôle très particulier puisque, dès le départ, il constituait un coût supplémentaire pour l'assurance maladie, en raison de son ASMR « faible ». C'est tout particulièrement le cas pour le dosage

1. Il faut cependant noter que cette concurrence par les prix ne se traduit pas forcément par des économies pour l'assurance maladie, dès lors que la concurrence entre les laboratoires se traduit par une pression accrue sur les prescripteurs, conduisant à une forte hausse des volumes de vente globaux.

20 mg dont le prix est à un niveau intermédiaire entre le prix du Mopral® 10 mg et le prix du Mopral® 20 mg. L'hésitation dans l'alignement du prix sur l'un ou l'autre de ces dosages s'explique sans doute par l'incertitude sur le statut de ces dosages : faut-il comparer une dose d'Inexium® 20 mg à une dose de Mopral® 10 mg ou une dose de Mopral® 20 mg ? Les conséquences économiques de la comparaison entre les différents IPP se posaient donc dès l'arrivée de ces IPP mais alors que ces équivalents thérapeutiques constituaient des moyens de soigner aussi bien et à moindre coût, ils sont devenus avec l'arrivée des médicaments génériques des moyens de soigner aussi bien (voire un petit peu mieux dans le cas de l'Inexium®) mais à un coût beaucoup plus élevé. Il devient dès lors crucial de se pencher sur l'évolution des parts de marché de chacun de ces produits, pour mesurer l'impact du prix sur le développement de chacun de ces médicaments.

Quand les équivalents thérapeutiques « pompent » le groupe générique : le marché de la prescription contre celui de la substitution

Dès lors que les IPP ne diffèrent pas par leurs qualités mais par leurs prix, on pourrait s'attendre à ce que l'arrivée des génériques du Mopral® se traduise par une baisse des parts de marché du Mopral® mais aussi de ses équivalents thérapeutiques. Or, si l'on en croit l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM, 2006), c'est l'effet contraire qui s'est produit : « la part de l'oméprazole dans les IPP diminue au fil des années au profit des IPP plus récents et qui ne sont pas encore génériqués et donc engendre une moindre substitution des IPP », alors que dans le même temps les volumes de vente d'IPP ne cessent d'augmenter. Ce constat est confirmé par l'étude que nous avons menée sur le marché des IPP de 2002 à 2006. Cette étude s'appuie sur les données de remboursement de médicaments mises à disposition par l'UNCAM¹. Nous avons pris pour base de calcul les volumes de vente, pour éviter qu'un effet prix ne nous conduise à sous-estimer la part de marché des médicaments génériques. Par ailleurs, nous avons ramené tous les conditionnements (7, 14 et 28 gélules ou comprimés) à des boîtes de 28 gélules gastro-résistantes, pour éviter que la taille des conditionnements ne modifie les résultats. Nous avons cependant choisi de ne pas ramener tous les dosages à une dose moyenne (pleine ou demi) et nous avons simplement additionné les volumes de vente des IPP à demi et pleine dose. En effet, comme nous l'avons vu, il est difficile de savoir si l'Inexium® 20 mg doit être comparé au Mopral® 10 mg ou au Mopral® 20 mg. Par ailleurs, dans les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS (2007), la distinction entre les demi-doses et les doses pleines semble correspondre au degré

1. On peut trouver ces données à l'adresse suivante : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/MedicamDicomma2006.zip.

de gravité des symptômes bien plus qu'à des différences d'indications, l'arbitrage étant laissé aux médecins¹.

Tableau 2 : Parts de marché (en volume) des différents inhibiteurs de la pompe à protons.
Base de données : Medic'am (Caisse nationale d'assurance maladie)

Marché des IPP demies et pleines doses (volumes – équivalent boîte 28 gél./cp.)	2002	2003	2004	2005	2006
Nombre total de boîtes d'IPP demies et pleines doses vendues (équivalent boîte 28 gél./cp.)	22 148 653	25 290 718	28 055 648	31 028 054	33 843 458
Part de marché du Mopral® 10-20 mg	42,8 %	36,7 %	22,6 %	11,4 %	6,3 %
Part de marché du Zoltum® 10-20 mg	5,6 %	4,0 %	2,4 %	1,3 %	0,7 %
Part de marché de l'Oméprazole générique 10-20 mg	0,0 %	0,0 %	11,4 %	21,2 %	25,5 %
Part de marché ensemble Oméprazole 10-20 mg	48,4 %	40,6 %	36,4 %	33,9 %	32,5 %
Part de marché ésoméprazole (Inexium®) 20-40 mg	4,8 %	10,1 %	12,1 %	15,2 %	17,7 %
Part de marché ensemble Lansoprazole 15-30 mg (Ogast® + Lanzor®)	25,3 %	24,1 %	22,4 %	20,3 %	18,3 %
Part de marché ensemble Pantoprazole 20-40 mg (Inipomp® + Eupantol®)	11,4 %	14,2 %	17,1 %	18,4 %	19,6 %
Part de marché Rabéprazole (Pariet®) 10-20 mg	10,1 %	11,0 %	12,0 %	12,2 %	11,9 %

La lecture du tableau 2 permet de dresser plusieurs constats. D'abord, on observe clairement la forte hausse du nombre de boîtes d'IPP vendues entre 2002 et 2006, hausse qui concerne à la fois les demies et les pleines doses. Cette hausse s'explique à la fois par l'intérêt croissant des médecins pour les IPP au détriment d'autres classes thérapeutiques (Balsan, Chambaretaud, 2002) et par la forte concurrence entre les laboratoires sur ce marché. Ensuite, on retrouve la progression fulgurante des génériques au sein du groupe oméprazole décrite précédemment, puisqu'ils représentent 79 % des oméprazoles 10 et 20 mg vendus en 2006 contre 33 % en 2004. Il y a donc bien eu un effet de substitution fort au sein du groupe générique oméprazole, comme nous l'avons souligné précédemment. Mais si cet effet de substitution a profité aux médicaments génériques au sein du groupe oméprazole, il a joué en sens contraire au sein du marché des IPP.

1. Les demi-doses sont indiquées dans le traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien ou dans le traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO mais la possibilité est laissée aux médecins d'augmenter les doses, en fonction de l'évolution des symptômes.

Ainsi, la part de l'ensemble des oméprazoles (générique et *princeps*) au sein du marché des IPP n'a cessé de baisser, passant de 48 % en 2002 à 32,5 % en 2006. Cette chute a précédé l'arrivée des médicaments génériques sur le marché mais elle s'est poursuivie au même rythme, une fois les médicaments génériques sur le marché. Les deux principaux bénéficiaires de cette chute sont le pantoprazole, dont la part de marché a crû de 8 points, et surtout l'ésoméprazole, dont la part de marché a augmenté de près de 13 points. Alors que les génériques du Mopral® représentent les trois quarts des boîtes d'oméprazole vendues en 2006, ils ne représentent donc au final qu'un quart des boîtes vendues sur le marché des IPP. Comment expliquer ce phénomène ?

Pour répondre à cette question, il faut s'intéresser aux prescriptions des médecins. Les prescripteurs sont au cœur des stratégies des laboratoires pour contourner la concurrence des génériques, car ce sont eux qui, par leurs prescriptions, déterminent les parts de marché des médicaments brevetés. Le pharmacien a en effet le pouvoir de substituer un médicament générique au médicament généricable prescrit par le médecin, mais il ne peut pas utiliser son droit de substitution lorsque la prescription concerne des équivalents thérapeutiques non généricables. Les médecins peuvent donc empêcher le développement des médicaments génériques (et la substitution par les pharmaciens) en transférant leurs prescriptions vers ces médicaments non généricables. C'est ce qui s'est passé dans le cas des inhibiteurs de la pompe à protons. Mais il faut alors s'interroger sur les raisons qui ont poussé les médecins à transférer une part importante de leur prescription vers les équivalents thérapeutiques de l'oméprazole. Plusieurs raisons nous semblent expliquer ces transferts¹.

Contrairement aux pharmaciens, les rémunérations des médecins ne dépendent pas du prix ou du volume de leurs prescriptions. De plus, les bases de données permettant d'établir une comparaison du *ratio* coût-efficacité des médicaments sont peu nombreuses et difficiles d'accès². Le prix n'est pas de ce fait un élément constitutif de leurs prescriptions. De fait, il est très difficile d'expliquer l'évolution des parts de marché en fonction de celle des prix. Balsan et Chambaretaud (2002), dans leur étude du marché des antiacides et des antiulcéreux, soulignaient clairement l'insensibilité des médecins et des patients au prix des médicaments dans leurs arbitrages : « *Du point de vue général, l'arbitrage coût-efficacité est donc largement dépendant des pathologies traitées et de leur degré de gravité. Du point de vue individuel, en revanche, l'arbitrage coût-efficacité est toujours en faveur des produits les plus efficaces, quel qu'en soit le coût qui n'est supporté que très marginalement par les patients* » et, aurions-nous envie d'ajouter, par

1. Nous n'avons ici que des hypothèses qui nécessitent une enquête plus approfondie pour être étayées ou amendées. Nous menons à l'heure actuelle des entretiens avec les médecins pour tenter d'affiner ce modèle explicatif.

2. C'est la raison pour laquelle l'assurance maladie a créé en 1998 un *Guide des équivalents thérapeutiques*, dans lequel les prix de médicaments jugés équivalents étaient présentés.

les médecins. La question de l'arbitrage coût-efficacité est de fait très problématique, dès lors que les deux termes du *ratio* sont susceptibles d'évoluer (quel est le coût supplémentaire que la collectivité ou l'individu sont prêts à assumer pour obtenir un surplus d'efficacité?). Mais dans le cas des IPP, le problème se pose différemment, car la différence de prix ne semble pas se justifier par une différence d'efficacité. Dès lors que ces médicaments ont un *ratio* bénéfices-risques équivalent, pourquoi certains médecins ont-ils tendance à privilégier le médicament le plus cher?

Une première forme de réponse renvoie aux luttes de pouvoir entre les professions de santé autour du contrôle du choix du médicament. Avant l'accord conventionnel avec l'assurance maladie, de nombreux médecins étaient adversaires du droit de substitution qu'ils considéraient comme une atteinte à leur pouvoir de prescription. Le contournement du groupe générique par la prescription nous a, de fait, été présenté par certains médecins comme un moyen de rétablir les prérogatives du prescripteur sur le choix des médicaments. Pourtant, les médecins ont continué à prescrire en masse de l'oméprazole (puisque les volumes de vente de ces médicaments ont continué à augmenter) et ils l'ont souvent fait en DCI. Ainsi le directeur des synergies opérationnelles chez AstraZeneca, cité dans le *Moniteur des Pharmacies* n^o 2540 du 12 juin 2004, déclarait : « *Sur la période du 10 au 15 mai [2004], nous avons relevé 26 % de prescriptions en DC, contre 4 % avant la chute du brevet de Mopral®* » et 10 % en moyenne pour l'ensemble des médicaments. La thèse d'un comportement d'obstruction de la part des médecins ne suffit donc pas à expliquer ces transferts.

Le problème nous semble bien plutôt renvoyer au cadre cognitif dans lequel les médecins sont amenés à prescrire. La section précédente a montré les difficultés de comparaison que pose l'existence de cinq principes actifs avec des dosages différents. Faut-il considérer que 30 mg de lansoprazole sont supérieurs à 20 mg d'oméprazole, que 20 mg d'ésoméprazole sont équivalents à 20 mg ou à 10 mg d'oméprazole? Face à ce maquis de principes actifs et de dosages, les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS (2007) restent assez floues, puisqu'elles laissent la liberté au médecin de prescrire, dans le cas d'un traitement symptomatique du RGO, 15 à 30 mg de lansoprazole par jour pendant quatre à six semaines ou 10 à 20 mg d'oméprazole par jour pendant quatre à six semaines ou encore 20 mg d'ésoméprazole par jour pendant quatre semaines (puis à la demande, après disparition des symptômes)... La plupart des médecins sont alors amenés à faire confiance à leur expérience des produits, aux avis de leurs collègues (notamment les gastro-entérologues¹) ou à ceux des patients, pour définir le meilleur traitement. Ce type d'expériences conduit à établir des hiérarchies par la pratique qui

1. Le choix fait par AstraZeneca de vendre l'Inexium® à un prix inférieur ou égal au Mopral® aux hôpitaux a ainsi été une stratégie pour sensibiliser les gastro-entérologues à la prescription de ce médicament. De fait, l'analyse des données de vente de l'UNCAM montre que les prescriptions d'Inexium® (en valeur) atteignaient, en 2006, 27, 6 % des prescriptions d'IPP par les prescripteurs hospitaliers contre 20 % pour les prescripteurs de ville.

peuvent entrer en contradiction avec celles établies par les instances d'évaluation. Dans la construction de leurs avis sur le médicament, les médecins sont par ailleurs largement dépendants des informations que leur communiquent les visiteurs médicaux. Or, la visite médicale a tendance à privilégier la promotion des nouveaux médicaments au détriment des anciens : AstraZeneca a ainsi arrêté de présenter le Mopral® aux médecins pour concentrer ses efforts de promotion sur l'Inexium®. Les laboratoires de génériques ont, quant à eux, préféré concentrer leurs ressources financières et promotionnelles sur les pharmaciens, afin de développer leurs parts de marché. L'oméprazole n'est donc plus promu auprès des médecins, alors que la promotion des autres IPP s'est intensifiée.

Le problème posé aux pouvoirs publics par le marché des inhibiteurs de la pompe à protons est donc double : d'une part, la définition des médicaments génériques, en restreignant les frontières des groupes génériques aux médicaments essentiellement similaires, permet à des copies légèrement différentes de vider le groupe générique de l'extérieur ; d'autre part, le pouvoir de prescription des médecins permet de contourner le droit de substitution des pharmaciens. Les pouvoirs publics ont tenté d'agir à ces deux niveaux pour limiter ces risques de contournement. Mais, pour arriver à ce but, ils ont été amenés à recadrer le marché à partir d'un nouveau principe d'équivalence entre les médicaments qui modifie profondément le fonctionnement du marché.

■ Une seconde définition légale des médicaments génériques : concurrence parfaite mais copies imparfaites ?

En élargissant le regard du groupe générique à la classe thérapeutique, l'UNCAM invite à repenser l'équivalence entre les médicaments. La comparaison et la substitution entre les médicaments ne s'arrêtent pas en effet aux médicaments essentiellement similaires mais concernent l'ensemble de la classe thérapeutique. Des mesures ont été très récemment prises par l'assurance maladie et le gouvernement pour neutraliser ces pratiques de contournement et étendre la concurrence des médicaments génériques aux innovations mercatiques, dont l'apport thérapeutique était jugé faible. Ces mesures présentent un intérêt certain pour les finances de l'assurance maladie mais elles reposent un débat que la définition des médicaments génériques avait provisoirement clos : quel principe d'équivalence entre les médicaments est le mieux à même d'assurer l'équilibre entre les enjeux thérapeutiques et économiques ? Comment développer la concurrence par les prix au sein du marché des médicaments sans mettre en danger la santé des patients et nuire à la capacité d'innovation des laboratoires ?

Les prescriptions au service de la substitution ?

L'UNCAM, dans son point d'information mensuel du 18 janvier 2006, entendait agir pour limiter les dépenses liées au remboursement des inhibiteurs de la pompe à protons. Son principal levier d'action repose sur les accords conventionnels signés avec les syndicats de médecins, qui permettent de poser des contreparties à la revalorisation du tarif de la consultation. Deux pistes ont donc été explorées par l'UNCAM pour modifier les comportements de prescription des médecins. La première piste a consisté à lutter contre les prescriptions excessives d'inhibiteurs de la pompe à protons. Ainsi, l'UNCAM rappelait que « *les propriétés des IPP qui sont des médicaments efficaces, bien tolérés, d'action rapide et prolongée, ne doivent pas faire oublier que leur prescription doit s'inscrire dans une démarche diagnostique et thérapeutique cohérente et adaptée* ». Des médecins-conseils ont donc été envoyés auprès des médecins qui prescrivaient beaucoup d'IPP, afin de limiter les prescriptions hors indication.

Un second volet concernait directement la politique des médicaments génériques, puisque l'assurance maladie a affirmé son intention d'inciter les médecins à « *favoriser les prescriptions de médicaments au plus faible coût, à efficacité comparable, en développant la pénétration des génériques sur le marché et en s'assurant de leur usage.* » L'accord conventionnel signé fin mars 2006 par l'UNCAM, les pharmaciens et les médecins s'inscrit dans cette démarche. Les médecins se sont en effet engagés, en échange de l'augmentation du tarif de la consultation à vingt et un euros, à favoriser l'information des patients sur les médicaments génériques et surtout à prescrire en première intention des médicaments généricables dans plusieurs classes thérapeutiques importantes, parmi lesquelles on trouve les inhibiteurs de la pompe à protons¹. L'enjeu pour l'assurance maladie n'est donc plus de favoriser la prescription en DCI mais la prescription au sein du Répertoire officiel des médicaments génériques qui permet aux pharmaciens d'opérer la substitution.

Ces différentes mesures visent donc à cadrer les pratiques des professionnels de santé en fonction du Répertoire officiel des médicaments génériques. Mais il faut alors garantir aux prescripteurs qu'il n'y a pas de différence cruciale entre les médicaments généricables et leurs équivalents thérapeutiques toujours brevetés. La définition des qualités des médicaments ne relevant pas de l'UNCAM, il restait donc toujours une faille dans le dispositif de promotion des génériques : comment contrôler la concurrence entre des médicaments de statuts juridiques et thérapeutiques différents ?

1. Une liste (intitulée « Mémolécules ») comportant les vingt molécules généricables les plus prescrites (et donc les plus coûteuses pour l'assurance maladie) a ainsi été adressée aux médecins et aux pharmaciens, afin qu'ils concentrent sur ces molécules les efforts de prescription et de substitution.

Les médicaments génériques entre composition identique et action équivalente

Dès lors que les laboratoires jouent avec les frontières instituées par les pouvoirs publics, la solution pourrait apparaître simple. Pourquoi ne pas repousser ces frontières et généraliser la concurrence des génériques à la classe thérapeutique ? Dans ce contexte, la comparaison et la concurrence ne se limiteraient pas aux médicaments essentiellement similaires mais prendraient en compte les équivalents thérapeutiques plus ou moins proches du médicament de référence. Deux pistes ont été explorées par les pouvoirs publics, la première s'intéressant à la définition même des médicaments génériques, l'autre portant plutôt sur la politique de prix.

La modification de la définition des médicaments génériques par la loi du 13 août 2004 vise justement à prendre en compte l'existence de contournements par des équivalents thérapeutiques¹. Ainsi, cette définition stipule désormais que : « *les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché* » (Code de la santé publique, article L. 5121-1, alinéa 5a). Désormais, une spécialité *princeps* issue de la transformation du principe actif d'une spécialité de référence d'un groupe générique ne sera considérée comme une innovation thérapeutique que si elle en fait la preuve par des études appropriées. Dans le cas contraire, cette spécialité sera considérée comme une copie de la spécialité de référence et sera donc intégrée au groupe générique. Ainsi, l'ésoméprazole pourrait être intégré au groupe générique Oméprazole, puisqu'il s'agit d'un isomère de l'oméprazole et que les études ayant conduit à l'autorisation de mise sur le marché n'ont pas permis de conclure à une supériorité thérapeutique de la première molécule sur la seconde. Bien que cette loi ait jusqu'à présent eu peu d'applications concrètes, elle pourrait limiter fortement à l'avenir les stratégies de contournement des laboratoires.

Mais cette modification de la loi entraîne une redéfinition des principes d'équivalence et donc des règles de la concurrence entre médicaments qui n'est pas sans poser des problèmes. Le premier problème concerne la sécurité des patients. Si les risques liés à la substitution étaient quasi nuls dans le cas des médicaments essentiellement similaires, il n'en va pas forcément

1. Comme la première définition des médicaments génériques, cette modification est la transposition dans le droit français d'une directive européenne, dont le contenu a été fortement influencé par le lobby « santé publique » qui s'opposait aux vues des laboratoires. Sur ces questions, on peut se reporter au site de la revue *Prescrire* : <http://www.prescrire.org/aLaUne/dossierEuropeCampagneChrono.php#JO>.

de même avec des équivalents thérapeutiques dont les effets secondaires peuvent différer en partie. La loi tente de limiter ce risque, en insistant sur la nécessité pour ces médicaments de ne pas présenter « *des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité* ». Il n'en reste pas moins qu'en cas d'accident sanitaire important, une telle extension pourrait menacer le marché des médicaments génériques dans sa totalité. L'autre difficulté posée par cette définition renvoie justement au changement de principe d'équivalence. Alors que les médicaments génériques se définissaient précédemment par une identité de composition, c'est désormais l'efficacité et la sécurité qui doivent être identiques. Le problème n'est donc plus simplement de contrôler la composition du médicament mais de s'assurer lors de l'évaluation des nouveaux médicaments, de possibles différences dans l'action du médicament. La logique d'innovation adoptée précédemment par les laboratoires est donc largement modifiée puisque les *me-too* seront considérés comme des génériques de la spécialité d'origine. L'Inexium® est de ce point de vue très intéressant : il comporte un apport thérapeutique par rapport au Mopral® puisque la Commission de la transparence a jugé son ASMR non nulle. Mais faut-il considérer que cet apport est suffisant pour reconnaître à ce médicament la protection dont il bénéficie du fait de son brevet ou au contraire l'intégrer au groupe générique Oméprazole ? Les conséquences économiques et thérapeutiques d'une telle décision sont si importantes, qu'il est peu probable que cette extension de la définition ait de nombreuses applications.

De fait, les dernières mesures adoptées par les pouvoirs publics semblent aller dans le sens d'une extension de la concurrence par les prix plutôt que d'une intégration des *me-too* aux groupes génériques. Ainsi, dans une lettre adressée en octobre 2006 au Comité économique des produits de santé, les ministres de la Santé, de l'Économie, de l'Industrie et de la Sécurité sociale, demandaient la mise en place d'une nouvelle politique de prix fondée sur la classe thérapeutique. Si un soutien important en termes de prix était demandé pour les produits apportant un « *véritable progrès thérapeutique* », en revanche, « *pour les médicaments apportant peu ou pas de progrès par rapport aux médicaments existants, il est demandé au Comité de chercher, par voie conventionnelle ou à défaut par décision, une cohérence des prix au sein de chaque classe, en tenant compte de la présence de génériques. Dans les classes pharmacothérapeutiques qui le justifient, de nouvelles baisses de prix des médicaments sous brevet seront donc envisagées lorsqu'un générique arrive au sein d'une classe ou en cas de baisse de prix des génériques de la classe.* » (Propos rapportés dans *Le Moniteur des Pharmacies* n° 2646 du 14 octobre 2006). Si l'on se reporte au tableau 2, on constate que cette demande a été rapidement suivie d'effets, puisque les prix des différents IPP, en particulier l'Inexium®, ont fortement chuté entre 2006 et 2008, réduisant partiellement l'écart avec les prix des médicaments génériques. En limitant aux seuls prix l'extension de la concurrence entre les différents médicaments d'une même classe thérapeutique,

les pouvoirs publics ont donc tenté de générer de nouvelles économies tout en limitant les risques sanitaires liés à une substitution trop large.

Il semble donc que la classe thérapeutique devienne peu à peu le nouveau cadre de référence pour la politique du médicament en France. Si ce nouveau cadre permet de neutraliser les pratiques de contournement que nous avons présentées, il n'en pose pas moins le problème de la comparaison et de la concurrence entre les médicaments. Le critère d'amélioration du service médical rendu, qui semble être le seul à même de protéger les laboratoires contre la concurrence des médicaments génériques, devrait de ce fait devenir un enjeu très fort d'affrontements entre les laboratoires et les instances en charge de l'évaluation.

■ Conclusion

La création par les pouvoirs publics d'un marché de médicaments génériques à la fin des années quatre-vingt-dix est au cœur d'une nouvelle politique qui modifie conjointement les caractéristiques pertinentes des médicaments et les règles de concurrence sur le marché de ces produits. Ces copies quasi identiques aux médicaments *princeps* ont permis l'introduction d'une concurrence parfaite au sein du marché des anciens médicaments et ont ainsi amené à repenser le statut des médicaments innovants. L'existence de deux marchés parallèles et interdépendants, le groupe générique et la classe thérapeutique, pose en effet la question de la substituabilité et donc de la concurrence entre les médicaments. Nous avons centré notre analyse sur le marché des inhibiteurs de la pompe à protons, en raison du grand nombre de médicaments situés à la frontière des deux marchés : ni parfaitement identiques dans leur composition, ni vraiment différents dans leurs effets, ces *me-too* constituent un enjeu important pour les pouvoirs publics et les laboratoires, car ils peuvent favoriser la concurrence par les prix (bénéficiant à l'assurance maladie), s'ils sont considérés comme des pseudo-génériques, ou au contraire la concurrence par la qualité (bénéficiant aux laboratoires de *princeps*), s'ils sont considérés comme des innovations. Loin d'avoir résolu le problème de l'équivalence entre les médicaments, la définition des médicaments génériques a donc conduit les acteurs du marché à réinterroger la subtile frontière qui sépare l'original de ses copies.

Bibliographie

- ANGELL M., (2004), *The Truth About the Drug Companies*, New York, Random House.
- AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ, (2007), «Recommandations de bonne pratique. Les antisécrétoires chez l'adulte», <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/antisecretoire-gastrique-reco.pdf>
- BALSAN D., CHAMBARETAUD S., (2002), «Éléments d'analyse sur le marché des antiacides et des antiulcéreux», *Études*, n° 23 mars, DREES.
- BUISSON J.-Ph., GIORGI D., (1997), *La politique du médicament*, Paris, Montchrestien, coll. «Clefs Économie».
- CALLON M., (1999), «La sociologie peut-elle enrichir l'analyse économique des externalités ? Essai sur la notion de cadrage-débordement», in Foray D., Mairesse J. (dir.), *Innovations et performances. Approches interdisciplinaires*, Paris, EHESS, p. 399-431.
- CALLON M., MEADEL C., RABEHARISOA V., (2000), «L'économie des qualités», *Politix*, vol. 13 n° 52, p. 211-239.
- CALLON M., MUNIESA F., (2003), «Les marchés économiques comme dispositifs de calcul», *Réseaux*, n° 122 juin, p. 189-233.
- CAISSE NATIONALE D'ASSURANCE MALADIE, (2003), «DCI et génériques, un tandem efficace», *Mesure d'impact*, n° 11, http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/2003_brochure_dci_et_generiques.pdf
- CNAM, (2005), *Point d'information mensuel*, 12 mai 2005. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cp12052005-medicaments_generiques.pdf
- CNAM, (2006), *Point d'information mensuel*, 18 janvier 2006. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cp18012006-medicaments_anti-ulcereux.pdf
- CNAM, (2007), «Médicaments remboursés : analyse des principales évolutions de l'année 2006», http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Medic_Assurance_Maladie_2006.pdf
- CHAMBERLIN E.H., (1962), *The Theory of Monopolistic Competition. A re-orientation of the Theory of Value*, Cambridge, Harvard University Press (8^e édition américaine).
- COCHOY F., (2002), *Une sociologie du packaging ou l'âne de Buridan face au marché*, Paris, PUF.
- COCHOY F. (dir.), (2004), *La captation des publics. C'est pour mieux te séduire mon client...*, Toulouse, Presses universitaires du Mirail, coll. «Socio-logiques».
- DUPUY J. P., KARSENTY S., (1974), *L'invasion pharmaceutique*, Paris, Seuil.
- FLIGSTEIN N., (2001), *The architecture of Markets. An Economic Sociology of Twenty-First Century Capitalist Societies*, Princeton, Princeton University Press.
- GABSZEWICZ J., (2006), *La différenciation des produits*, Paris, La Découverte, coll. «Repères».
- GRANDCLEMENT C., (2006), «Le marketing des similarités. Les produits à marque de distributeur», *Réseaux*, n° 135-136, janvier-février, p. 221-252.
- GRANDFILS N., PARIS V., SERMET C., (2004), «Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques : quelle stratégie pour quels effets ?», *Questions d'économie de la santé*, n° 84, octobre, IRDES.
- HAURAY B., (2006), *L'Europe du médicament. Politique – Expertise – Intérêts privés*, Paris, Presses de la FNSP, coll. «Gouvernances».

HAUT CONSEIL POUR L'AVENIR DE L'ASSURANCE MALADIE, (2004), *Rapport du Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie*.

JOLLY D. (dir.), (1996), *Quelle place pour les médicaments génériques en France ?*, Dossiers de l'IEPS, Paris, Flammarion, coll. « Médecines-Sciences ».

KARPIK L., (2007), *L'économie des singularités*, Paris, Gallimard, coll. « NRF ».

MUSSELIN C., PARADEISE C., CALLON M., EYMARD-DUVERNAY F., GADREY J., KARPIK L., (2002), « Dossier Débat : la qualité », *Sociologie du travail*, n° 44, p. 255-287.

NELSON-EPELAND W., STEVENS M.L., (1998), « Commensuration as a social process », *Annual Review of Sociology*, n° 24, p. 313-343.

NOUGUEZ É., (2007), « Copies conformes, comportements conformes ? Les patients français face au choix des médicaments génériques », *Sociologie Santé*, n° 26 juin, p. 247-262.

PIERRIN-LEPINARD S., ROSIER Ph., (1995), *Les enjeux du médicament générique en France*, Paris, Frison-Roche.

UNION RÉGIONALE DES CAISSES D'ASSURANCE MALADIE D'ÎLE-DE-FRANCE, *Tableau de bord médicaments génériques*, http://www.urcamif.assurance_maladie.fr/fileadmin/ILE-DE-FRANCE/tableaux_bord/indicateurs/2006/generiques_decembre2006.pdf

URFALINO P., (2005), *Le grand méchant loup pharmaceutique. Angoisse ou vigilance*, Paris, Textuel.

VATIN F., BIDET A., BOUTET M., LE BIANNIC T., MINH-FLEURY O., PALAZZO C., ROT G., (2003), « Le sens de la mesure : manifeste pour l'économie en sociologie. Usage de soi, rationalisation et esthétique au travail », *Terrains et travaux*, n° 4, Cachan, ENS Cachan, p. 207-220, http://www.u-paris10.fr/16413252/0/fiche___pagelibre/