

Médicament générique et droit de substitution

**3^{ème} Journée
Pharmaceutique
de TADLA AZILAL
02 mai 2009**

**Pr Jamal TAOUFIK
Chef du département
des sciences du médicament**

I- INTRODUCTION:



Le générique: de l'encre et de la salive!

Méfiance de la part des professionnels et du public,

Développement mondial sans précédent, par amélioration de leur image.

Ils posent un certain nombre de problèmes:

- Techniques (fabrication, contrôle...)
- Juridiques (définition...)
- Politiques et économiques (encouragement de leur utilisation...)

Principes d'une bonne politique du médicament:

« Assurer la **disponibilité** sur le marché de produits de **qualité** , veiller à leur **accessibilité** à l'ensemble de la population et s'assurer qu'il en soit fait un **usage rationnel**. »

Dans cette politique, les génériques sont un élément fondamental:

Ils interviennent directement dans la disponibilité et l'accessibilité,

Ils contribuent à la maîtrise des dépenses de santé .

Conséquences:

- **sur le stock du pharmacien,**
- **sur sa rémunération,**
- **sur la viabilité de son entreprise.**

Pour essayer de clarifier ces rapports,
nous allons adopter le plan suivant:

PLAN

LE GENERIQUE

SITUATION A TRAVERS LE MONDE

**ENCOURAGER L'UTILISATION DES
GENERIQUES**

DROIT DE SUBSTITUTION

CAS DU MAROC

POLITIQUE COHERENTE

CONCLUSION



II - LE GÉNÉRIQUE:

A- Définitions:

Le générique est une 'copie légale' d'un médicament princeps après expiration du brevet qui le protège.

Exclure les "*biosimilaires*."

1962: USA apparition de la notion de générique pour la première fois,
Adoption d'une procédure d'enregistrement allégée,
1984: obligation de démontrer la bio- équivalence avec le médicament princeps.

France: 1987 première notion du
générique,

L'ordonnance du 24 avril 1996 définit
la spécialité générique.

Le 3 décembre 1998, la communauté
européenne définit la spécialité
essentiellement similaire.

Au Maroc, Loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.

Article premier : *On entend par médicament au sens de la présente loi...*

Article 2 : *Aux fins d'application de l'article premier ci-dessus, sont considérés comme des médicaments :*

...

*6. **la spécialité générique** d'une spécialité de référence qui est considérée comme une **spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative** en principes actifs et la **même forme pharmaceutique** que la spécialité de référence, et dont la **bio-équivalence** avec cette dernière a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. La **spécialité de référence** et la ou les spécialités qui en sont génériques constituent un **groupe générique**.*

Pour l'application du présent paragraphe, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.

Les conditions d'application du présent paragraphe ainsi que les critères scientifiques justifiant, le cas échéant, la dispense des études de biodisponibilité sont fixés par voie réglementaire.

Un médicament comme les autres

Article 8: *L'autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée que si le médicament a satisfait au préalable à une expérimentation appropriée visant à :*

- 1- mettre en évidence **l'efficacité** du médicament ;*
- 2- garantir son **innocuité** dans des conditions normales d'emploi ;*
- 3. démontrer son **intérêt thérapeutique** ;*
- 4. établir la bioéquivalence lorsqu'il s'agit d'un médicament générique.***

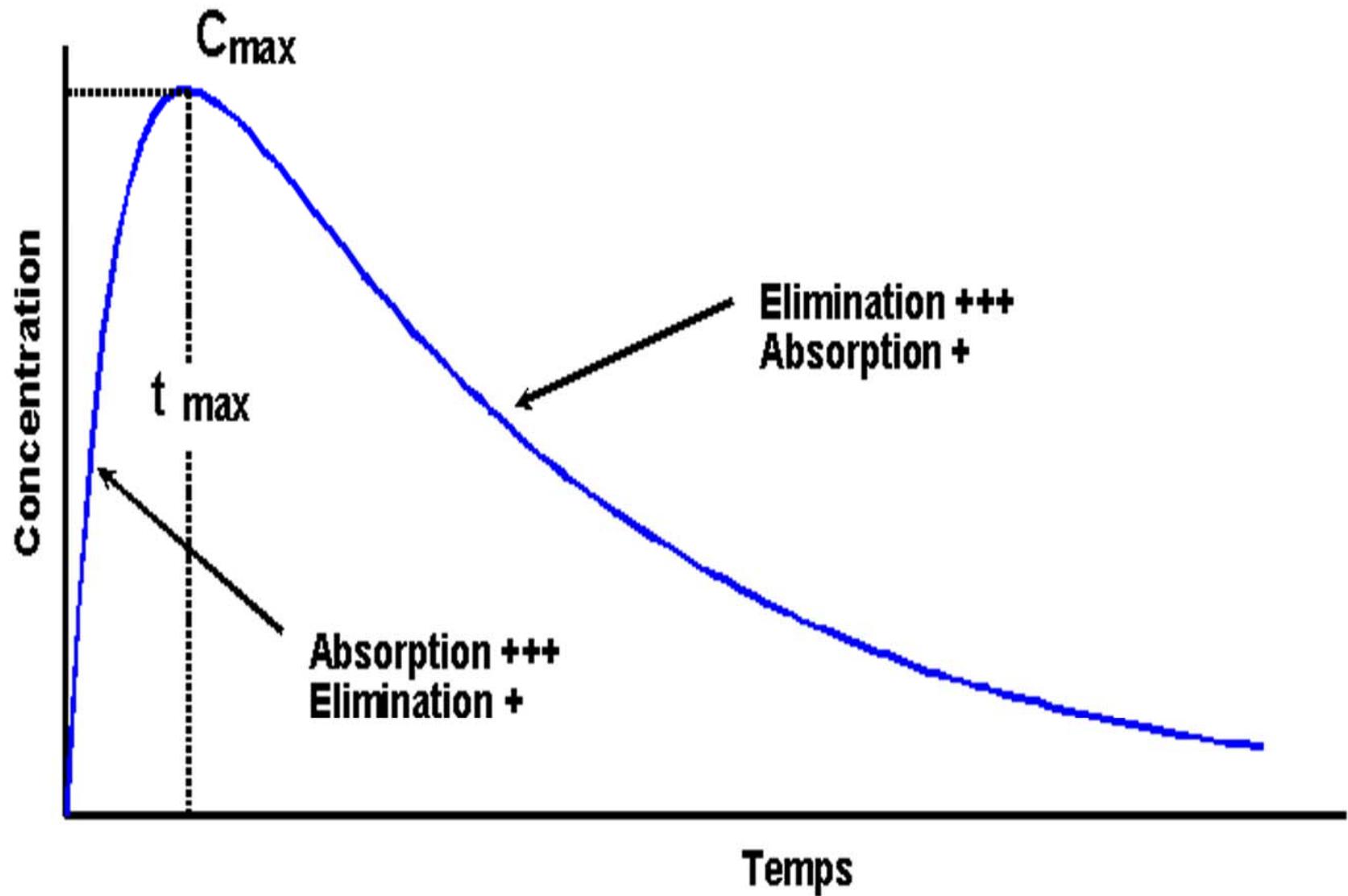
.....

BIOSDISPONIBILITE

C'est la **quantité** d'un principe actif et la **vitesse** à laquelle il est absorbé à partir de la forme galénique et devient disponible pour le site d'action.

BIOEQUIVALENCE

C'est l'absence d'une différence significative de biodisponibilité d'un principe actif à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée.



Protection et paradoxe:

Article 16 :

.....

La commercialisation du médicament générique ne peut intervenir qu'après échéance du brevet protégeant la spécialité pharmaceutique de référence.

La notion de générique est basée au départ sur un paradoxe:

- D'un côté la nécessaire protection de la propriété intellectuelle et industrielle du créateur,
- De l'autre, l'intérêt général représenté par les avantages économiques du générique.

Premier point: les fortes pressions des multinationales innovatrices et la puissance économique des pays d'origine ont permis la généralisation des règles de protection de la propriété intellectuelle et industrielle, dans le cadre général de l'OMC, privilégiant les intérêts économiques.

De l'autre côté: forte résistance des pays du tiers monde, en vertu du principe du droit à l'accès de tout être humain aux soins qui lui sont nécessaires.

Ce débat n'est pas tranché malgré quelques gestes consentis par les multinationales dans la mise à disposition de traitements coûteux pour certaines maladies très médiatisées (VIH).

Il reste que la condition pour pouvoir faire une copie d'un médicament donné est l'expiration de son brevet. Le Maroc fait respecter ces dispositions contenues dans la **loi 17-97**. Mais il garde la possibilité de faire appel aux licences d'office.

B- Apports du générique:

Le générique est intéressant à plus d'un titre:

1- Sur le plan thérapeutique:

Il contient le même principe actif, mais peut avoir des excipients différents, moins nocifs, ou plus intéressants...

La cinétique peut être améliorée, permettant une adaptation de la posologie, une réduction du nombre de prises...

Le dosage peut être différent et mieux adapté aux traitements envisagés...

La présentation peut être adaptée quantitativement dans le sens de l'amélioration (plus adaptée au traitement)...et qualitativement: plus pratique, meilleure protection...

2- Sur le plan stratégique:

Développer le générique, c'est gagner en indépendance et en marge de manœuvre en évitant les situations de monopole et les pressions qui peuvent en découler, c'est éviter ou réduire l'impact des ruptures de stock et garantir un approvisionnement normal en produits vitaux. (VOLET DISPONIBILITE)

C'est développer la fabrication locale, donc encourager l'industrie et l'acquisition d'un savoir faire dans un domaine stratégique.

3- Sur le plan économique et social:

Le principal atout du générique est son prix.

N'ayant pas à supporter le coût de la recherche-développement il peut être proposé à un prix nettement inférieur à celui du princeps.

La seule limite inférieure est le prix de revient industriel qui inclut les éléments de BPF, donc une qualité irréprochable du produit.

Le générique est un élément fondamental dans l'amélioration de l'accessibilité du plus grand nombre au médicament.

III- SITUATION A TRAVERS LE MONDE:

Elle est inégale:

Les pays où les prix sont libres, ont le marché de génériques le plus développé (20 à 60 %)
USA, UK, G, NL, DK...

Les pays où les prix sont fortement réglementés, ont un faible taux d'utilisation
(0 à 10 %) F, B, I...



Tableau 1 : Taux de pénétration des génériques par pays en 2006 (à définition de génériques non comparables d'un pays à l'autre)

Pays	Part relative en valeur	Part relative en volume
Etats-Unis (1)	24 %	63 %
Allemagne	22 %	56 %
Royaume-Uni	26 %	64%
France	8 %	17 %

(1) Source: Generic Pharmaceutical association

Source : European Generic Association (2007), Marché pharmaceutique total, en prix producteur hors taxes .

Paradoxalement, c'est dans les pays où les génériques sont les plus utilisés que la recherche et l'innovation sont les plus importantes.

Cela, parce que les économies réalisées sur les traitements classiques, permettent de financer les traitements innovants coûteux.

Tunisie:

Le taux d'utilisation des médicaments génériques dans le secteur privé (les officines) est passé de **14,3% en 2000** à **25,1% en 2005**.

Dans le secteur public, ce taux a chuté de **41,5%** à **32,8%** durant la même période.

Préparation d'un projet de loi qui permettra au pharmacien de **substituer** les médicaments princeps par leur générique.

Objectif: diminuer d'environ 30 % le coût de l'ordonnance dans le cadre du nouveau régime d'assurance maladie.

Algérie:

En 2006 l'utilisation du médicament générique ne représentait en Algérie que **14,6%**.

Les importations de produits génériques en Algérie ne dépassent pas les **20%**.

« La promotion de ces produits sur le marché reste insuffisante ».

IV- ENCOURAGER L'UTILISATION DES GÉNÉRIQUES:

Il faut encourager:

- le **développement** de génériques de **qualité**,
- assurer leur **disponibilité**,
- encourager leur **utilisation** à travers des incitations intéressant les différents acteurs.



Cela suppose une action multidirectionnelle:

- La prescription des médecins (DCI...),
- La dispensation des pharmaciens:
(rémunération, droit de substitution...),
- La sensibilisation des patients pour
corriger l'image négative du générique.

Parmi les éléments de cette politique, figurent par exemple, le droit de substitution ou la prescription en DCI...

V- LE DROIT DE SUBSTITUTION:



Exemple de politique globale et cohérente d'incitation à l'utilisation des génériques:

Mise en place du droit de substitution en France.

LA SUBSTITUTION:

La substitution consiste à « *livrer sciemment un produit ou à fournir un service autre que celui qui aura été demandé sous une marque enregistrée* ».

La substitution, hors du cadre exceptionnel, représente un **délit de contrefaçon** de marque, prévu comme tel et sanctionné par la loi.

DROIT DE SUBSTITUTION:

Le droit de substitution est l'autorisation accordée, dans certaines conditions au pharmacien , pour remplacer un médicament prescrit par le médecin traitant, par un médicament équivalent moins cher.

C'est une **dérogation** qui a pour but de réaliser des économies et il est en contradiction avec le principe de liberté de la prescription.

Le droit de substitution est un acte difficile qui nécessite une **compétence**, induit une **responsabilité**, et de vaincre la **réticence** des prescripteurs et des patients.

1- REGLEMENTATION ET PROCEDURE:

Définition du générique en mars 1996: article L 601.6 du Code de la Santé Publique.

Le nom doit porter la qualité de générique:

DCI + NOM DU LABORATOIRE

NOM DE SPECIALITE + SUFFIXE GE

Les procédures d'enregistrement et d'admission au remboursement ont été simplifiées et allégées. Allègement de certaines taxes.

Taux de remboursement égal au produit princeps.

Prix fixé au plafond de 70 % de l'original .

Publication par l'AFSSAPS **répertoire officiel des génériques** et des **équivalences** avec en annexe, la liste des **excipients** à activité notoire.

L'ensemble des produits de la liste peuvent faire l'objet de substitution.

2- INCITATIONS A L'UTILISATION:

Enregistrer des génériques ne suffit pas, il faut inciter les intervenants à les utiliser.

Pharmacien:

C'est le droit de substitution introduit en juin 1999. (loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998)

Signature d'un protocole d'accord entre l'Etat et les pharmaciens d'officine qui précise qu'ils sont autorisés à :

“...substituer un médicament par un autre au sein d'un même groupe générique, sauf opposition du médecin, sous réserve que cette substitution s'opère sans coût réel pour l'assurance maladie et lui procure des économies...”

Du point de vue juridique, ce texte introduit en droit français une nouvelle **exception** au droit de marque, **le droit de substitution** en matière de médicament.

Le pharmacien est libre, dans un groupe générique donné, du choix du laboratoire et de la spécialité équivalente.

Le droit de substitution=**responsabilités nouvelles** pour le pharmacien

- Pénale en cas de substitution d'un médicament non inscrit au répertoire ou contre l'avis du prescripteur,
- Civile pour le devoir de conseil (excipients à effet notoire, différences, allergies, dosages...)

Autre contrepartie: "**la loi anti-cadeaux**"

La loi interdit aux pharmaciens de recevoir *"des avantages en nature ou en espèces, sous quelque forme que ce soit, d'une façon directe ou indirecte, procurés par des entreprises assurant des prestations, produisant ou commercialisant des produits pris en charge par les régimes obligatoires"*

Dispensation de générique = **baisse du chiffre d'affaires et de la marge.**

La convention prévoit une compensation: la marge est égale à celle de la spécialité de référence et le plafond des remises des grossistes passe de 2.5 à 10.74 % du PPHT. En contrepartie le pharmacien s'engage à remplacer au moins 35 % des médicaments substituables par des génériques.

Médecin:

Augmentation des tarifs,
Mise en œuvre de l'obligation pour le médecin référent de prescrire les médicaments les moins onéreux à concurrence d'au moins 25 % de sa prescription totale.

Il conserve le droit de s'opposer à la substitution. **Mention NS.**

Information:

Large campagne d'information et de communication visant les professionnels et le grand public pour changer les habitudes.

80 % des patients estiment le générique aussi efficace et sûr que le princeps.

Incitation du public:

Mise en place à partir de 2003 du **TFR**:

Tarif forfaitaire de responsabilité : prix unique de remboursement pour une même molécule.

Si l'assuré préfère le princeps, il est remboursé au TFR, le différence reste à sa charge.

Suppression du tiers payant en cas de refus du générique.

3- CONSEQUENCES:

Le répertoire réactualisé tous les 3 mois comprend **plusieurs centaines** de spécialités génériques regroupant près de **300 DCI**, réparties en près de **700 groupes génériques** avec en annexe, une liste des excipients à activité notoire.

Dénomination commune : ACEBUTOLOL (CHLORHYDRATE D')**Voie orale**

Groupe générique : ACEBUTOLOL (CHLORHYDRATE D') équivalant à ACEBUTOLOL 200 mg - SECTRAL 200 mg, comprimé pelliculé.

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	SECTRAL 200 mg, comprimé pelliculé, SANOFI AVENTIS FRANCE.	Amidon de blé, Lactose.
G	ACEBUTOLOL ALMUS 200 mg, comprimé pelliculé, BIOGARAN, LABORATOIRES ALMUS (exploitant).	Lactose.
G	ACEBUTOLOL ALTER 200 mg, comprimé pelliculé, LABORATOIRES ALTER.	Lactose.
G	ACEBUTOLOL ARROW 200 mg, comprimé pelliculé, ARROW GENERIQUES.	Lactose.
G	ACEBUTOLOL BIOGARAN 200 mg, comprimé pelliculé, BIOGARAN.	Lactose.
G	ACEBUTOLOL EG 200 mg, comprimé pelliculé, EG LABO - Laboratoires EuroGenerics.	Lactose.
G	ACEBUTOLOL ENIREX 200 mg, comprimé pelliculé, SANOFI AVENTIS FRANCE.	Lactose.

EXCIPIENT 1 : APROTININE

EXCIPIENT 2 : HUILE D'ARACHIDE EXCIPIENT

EXCIPIENT 3 : ASPARTAM (E951)

EXCIPIENT 4 : COLORANTS AZOÏQUES

EXCIPIENT 5 : BAUME DU PÉROU

EXCIPIENT 6 : CHLORURE DE BENZALKONIUM

EXCIPIENT 2 : HUILE D'ARACHIDE

Informations 2003

Voie

Toutes

Seuil

Zéro

Information Notice

Ce (Médicament) contient de l'huile d'arachide. Ce médicament est contre indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

Commentaires

Les huiles d'arachide purifiées peuvent contenir des protéines d'arachide. La monographie de la PhEur ne contient pas de test pour protéines résiduelles.

RCP : mention en contre-indication

Informations 1999

RCP

Mises en garde :

En raison de la présence d'huile d'arachide, ce médicament n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 3 ans.

Effets indésirables :

En 1999, la croissance du marché des
génériques a été de 45 %.

L'économie réalisée a été de 45.7 millions
d'Euros.

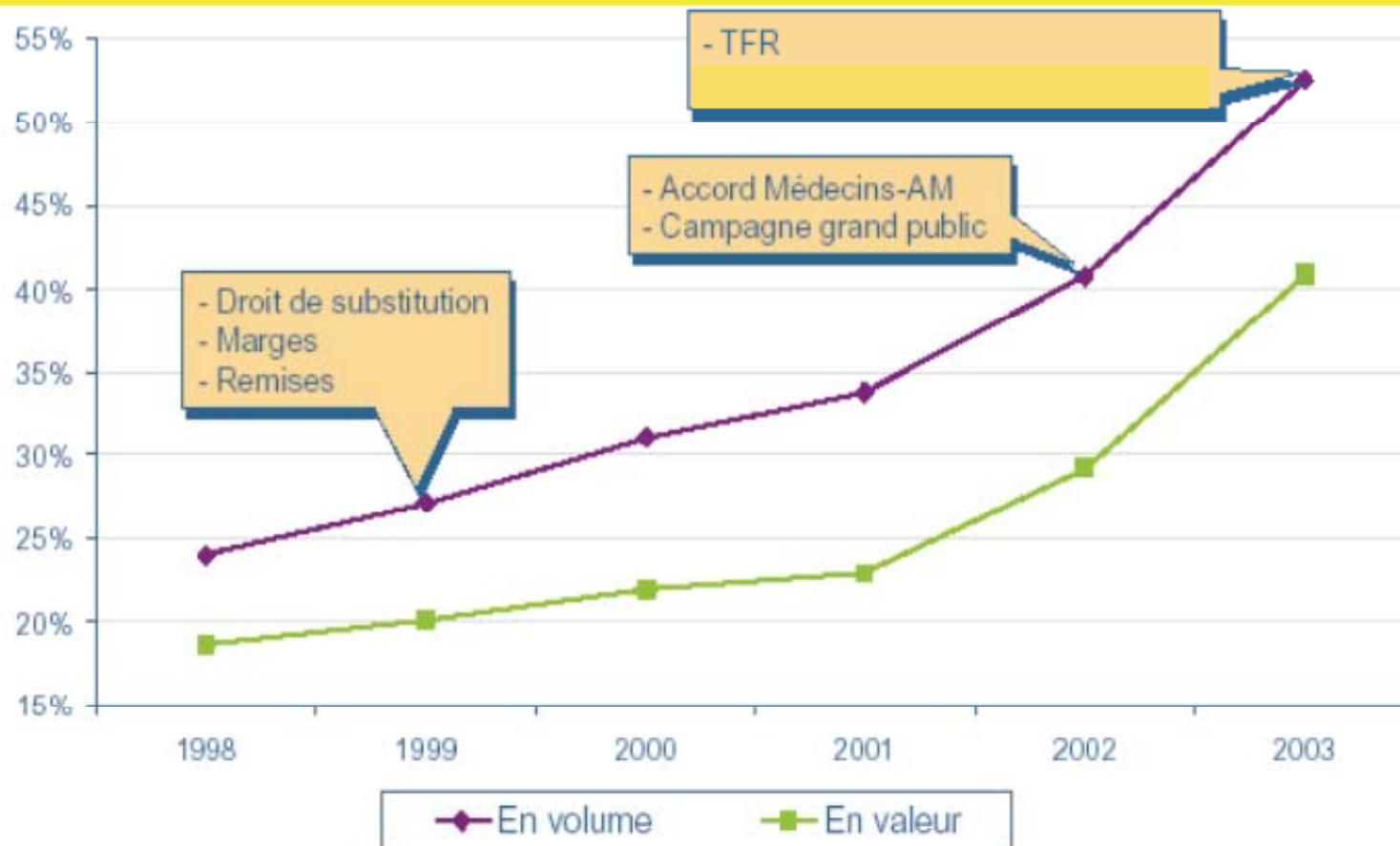
Elle a été de 265 millions en 2005

5 milliards d'euros économisés entre 2004 et
2008.

Impact de ces mesures incitatives

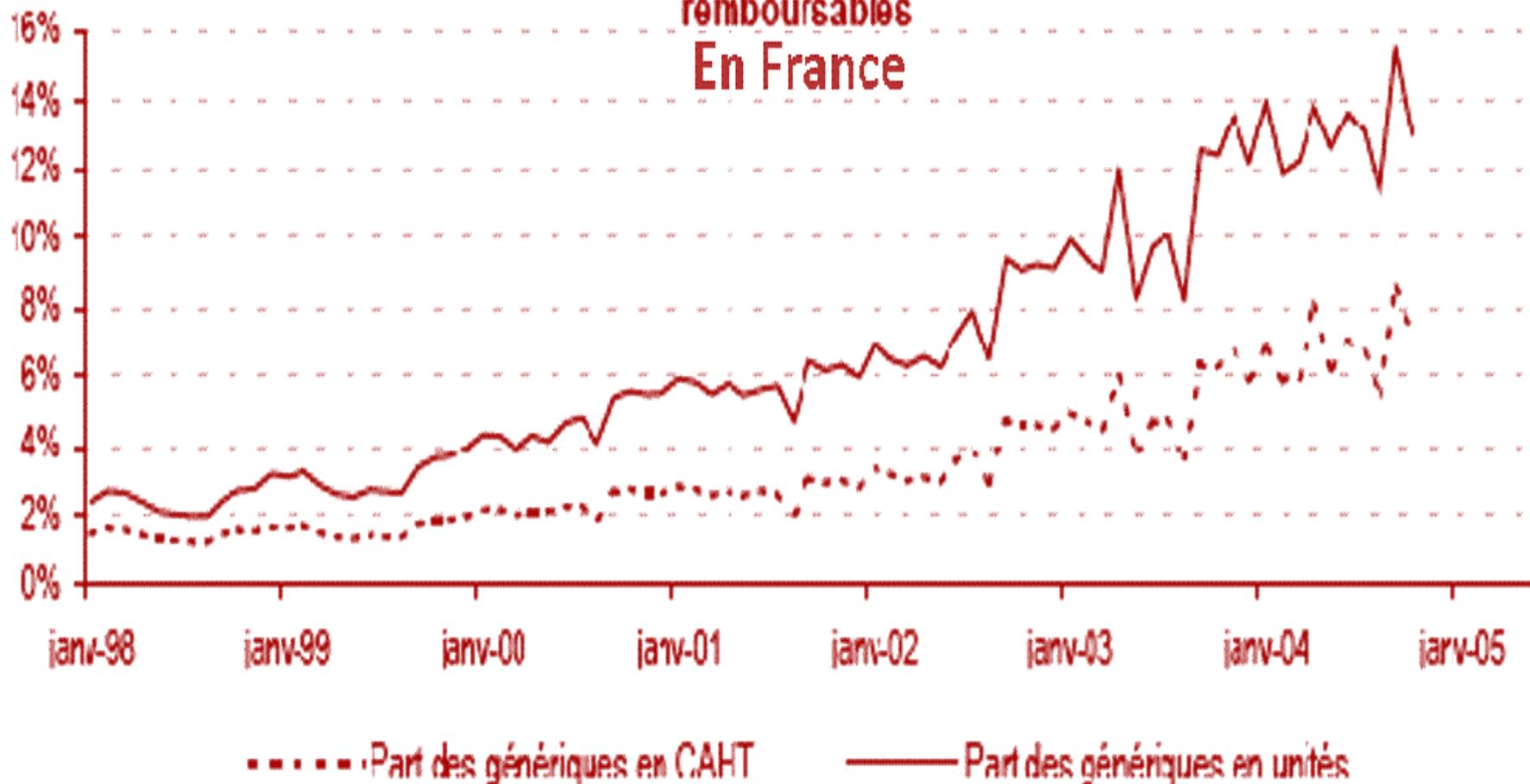
1 - Consommation a doublé en 3 ans

2 - Pour une DCI générique : 60% générique vs 30% princeps



Evolution de la part des génériques dans le marché des médicaments

remboursables
En France



Source : GERS

VI - CAS DU MAROC:



A - ETAT DES LIEUX:

Que peut-on dire de la **qualité**, de **l'efficacité** et de **l'innocuité** des médicaments en général et des génériques en particulier ?

Globalement qualité satisfaisante,
Génériques encouragés et exigences
équivalentes aux princeps,

**Il manque les études de biodisponibilité
et les preuves de bioéquivalence.**

(texte d'application en cours)

**On peut avancer l'équivalence dans la
majorité des cas.**

Que peut-on dire de la couverture sociale de la population ?

En évolution

Population CNSS

3 231 353

Population CNOPS

3 200 000

Total

6 547 682

Pour compléter les **10,378** millions de bénéficiaires de l'AMO (34% de la population):

Assurances privées;

Assurés auprès des caisses internes des entreprises du secteur privé et public;

Diverses populations de salariés (chioukhs et moqaddamines, imams...) ;

Assurés auprès de la mutuelle des FAR.

RAMED dans le futur.

La mise en place de l'AMO est une grande avancée, le système est en évolution.

On peut penser qu'il est peu puissant.

Pour imposer des économies, il faut un système puissant et structuré.

L'environnement législatif, réglementaire, administratif est-il efficient et favorable ?

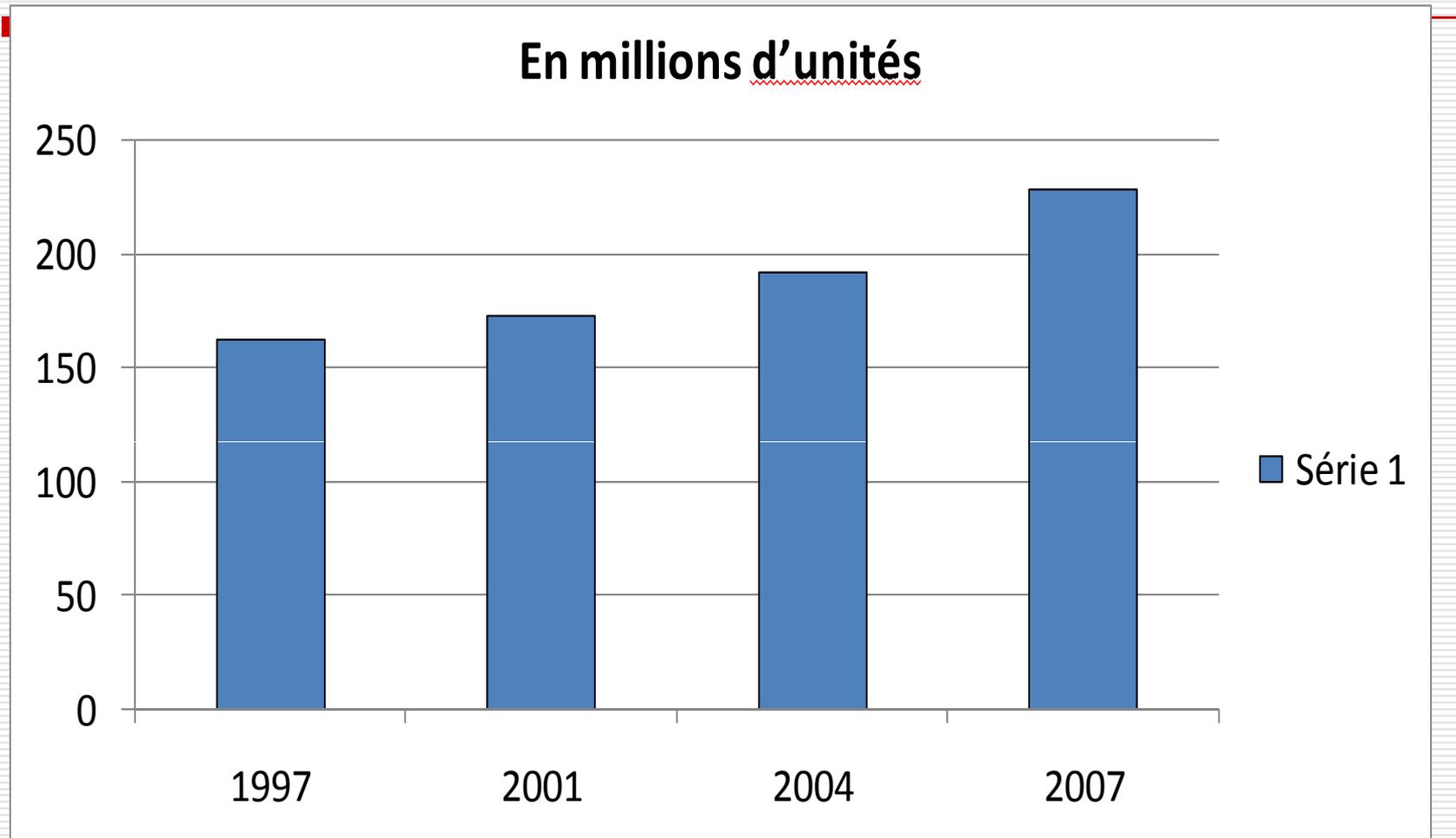
Grande avancée du code 17/04 mais il subsiste un retard considérable au niveau des autres textes qui sont anciens, dépassés et épars et des textes d'application.

Administration peu impliquée.

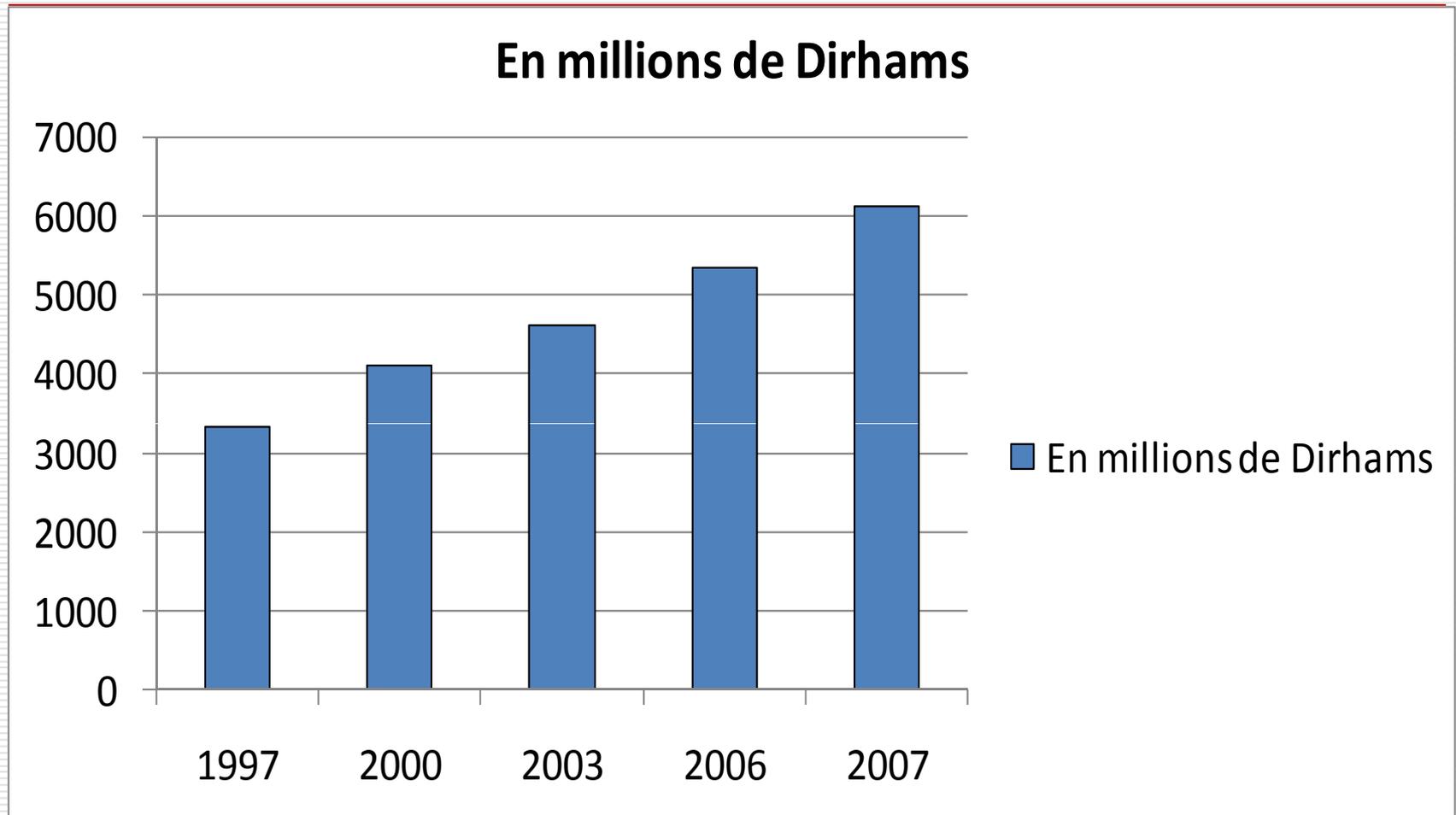
La situation économique de la pharmacie est-elle encourageante ?

La consommation de médicament est faible malgré des signes intéressants (effet AMO ?)

Évolution du marché privé en unités



Évolution du marché privé en valeur



UNITES	% par an
97/01	+ 2.26 %
01/04	+ 3.66 %
04/07	+ 6.25 %

VALEUR	% par an
97/00	+ 7.58
00/03	+ 4.34
03/06	+ 5.20
06/07	+ 14.8

**La consommation augmente,
mais les prix augmentent plus vite !
(voir prix)**

Globalement

La profession pharmaceutique est une profession sinistrée:

- La faiblesse de la couverture sociale,
- La consommation de médicament qui est faible,
- L'explosion démographique des dernières années.

Comment dans ces conditions, allier des intérêts contradictoires entre l'utilisation du générique et l'érosion de la marge du pharmacien ?

B- ENCOURAGEMENT DES GENERIQUES

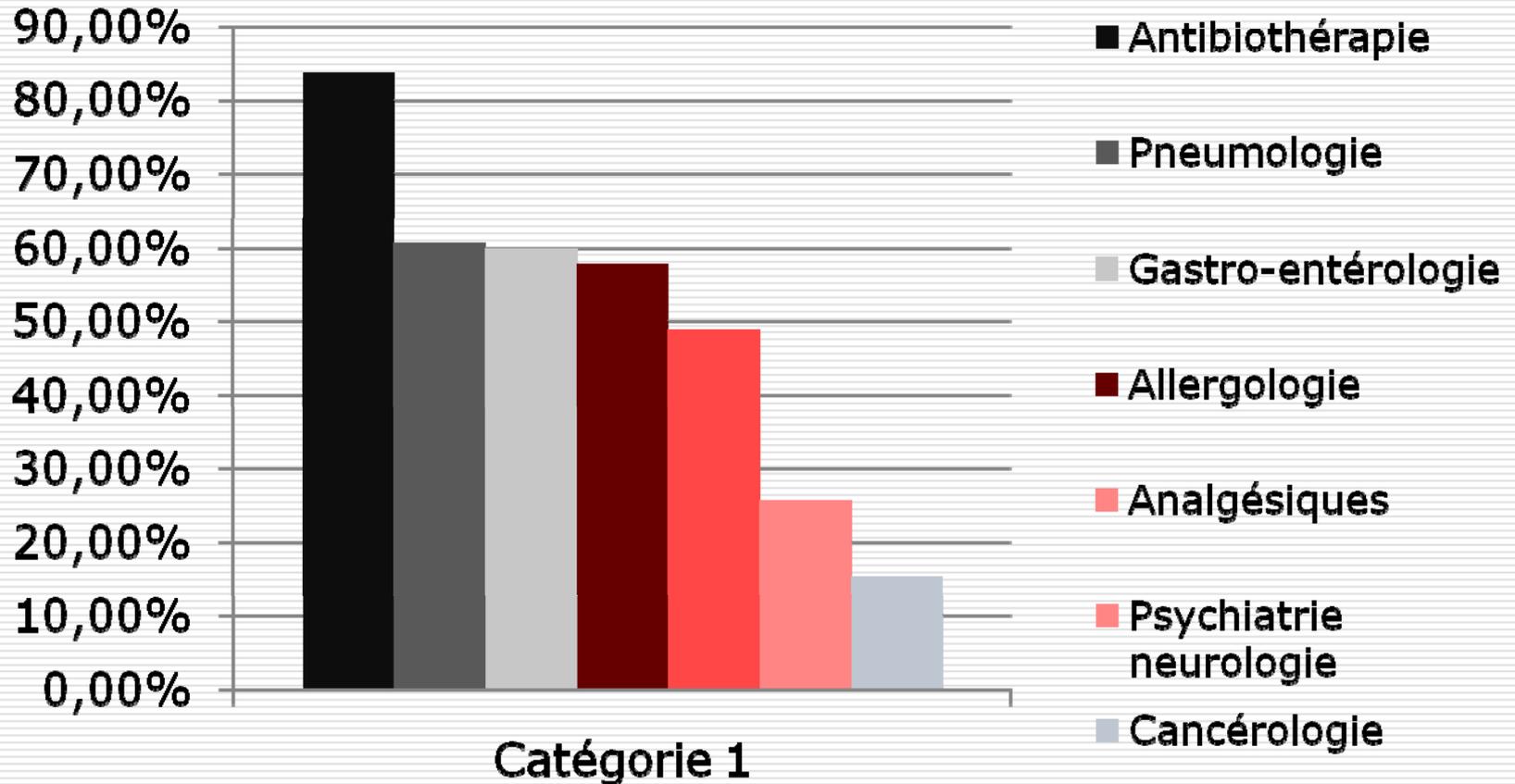
L'administration a encouragé l'enregistrement des génériques à travers des conditions allégées pour les dossiers pharmacologique, toxicologique et clinique , pour les principes actifs d'usage établi, d'efficacité reconnue et d'innocuité suffisante.

L'encouragement des génériques est inscrit comme élément prioritaire dans le projet du ministère de la santé.

Près de 2 médicaments sur 3 enregistrés sont des génériques.

L'impact sur les prix publics, mais aussi sur les prix des appels d'offre publics est impressionnant. (droit de subs de facto)

Part des génériques par classe thérapeutique dans le marché public en 2007



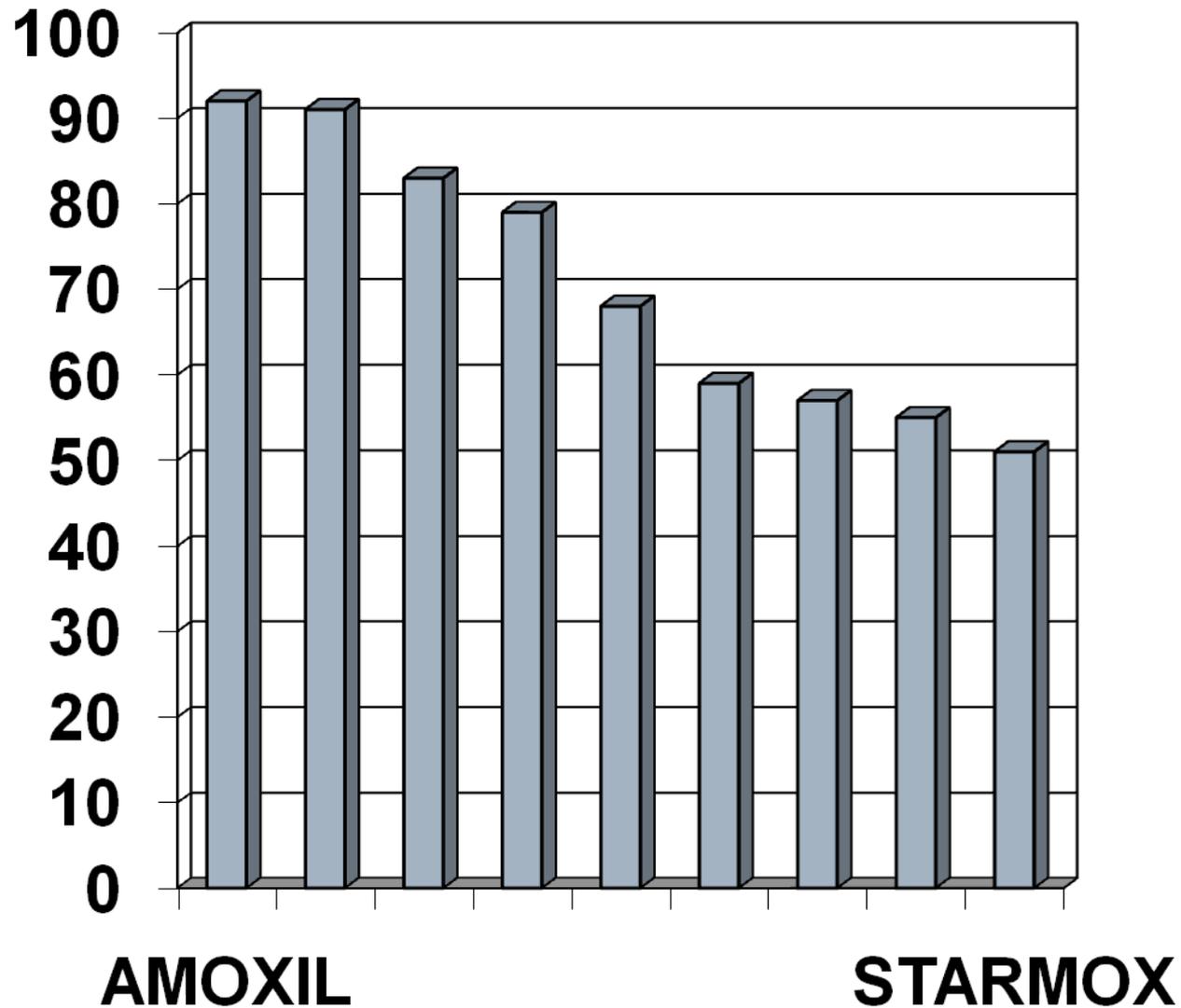
Baisse des prix du marché public

Produits	Prix 2001	Prix 2004	Prix 2007	%
Ceftriaxone 1 g	67.77	59.60	16.50	-75.65 %
Ceftriaxone 500 mg	791.40	635.00	220.00	-72.20 %
Dopamine	515.13	464.31	174.00	-66.22 %
Bupivacaine	29.97	19.25	12.00	-59.96 %
Dobutamine	139.80	100.00	63.00	-54.94 %
Beclométhasone	59.84	22.52	27.72	-53.68 %
Métronidazole inj	33.16	27.20	16.30	-50.84 %

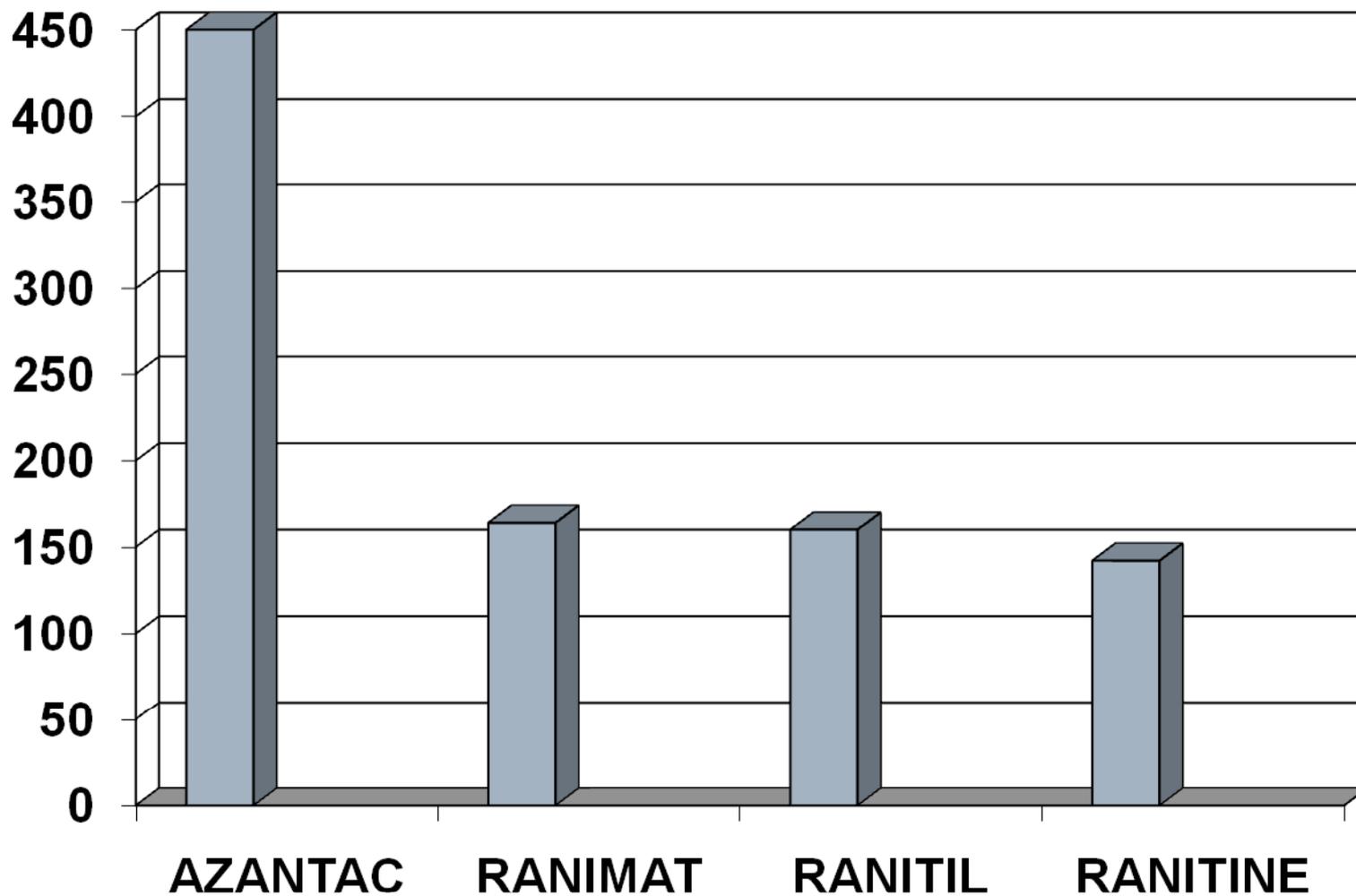
Hausse des quantités du marché public

Produits	Quantités 2001	Quantités 2004	Quantités 2007	%
Ceftriaxone 1 g	1561	4585	77034	+ 4935 %
Ceftriaxone 500 mg	923	372	8524	+ 923 %
Dopamine	2611	2400	7160	+ 274 %
Bupivacaine	2561	2166	11590	+ 453 %
Dobutamine	2611	2400	7160	+ 274 %
Beclométhasone	2130	9147	15860	+ 745 %
Métronidazole inj	11509	19259	71376	+ 620 %

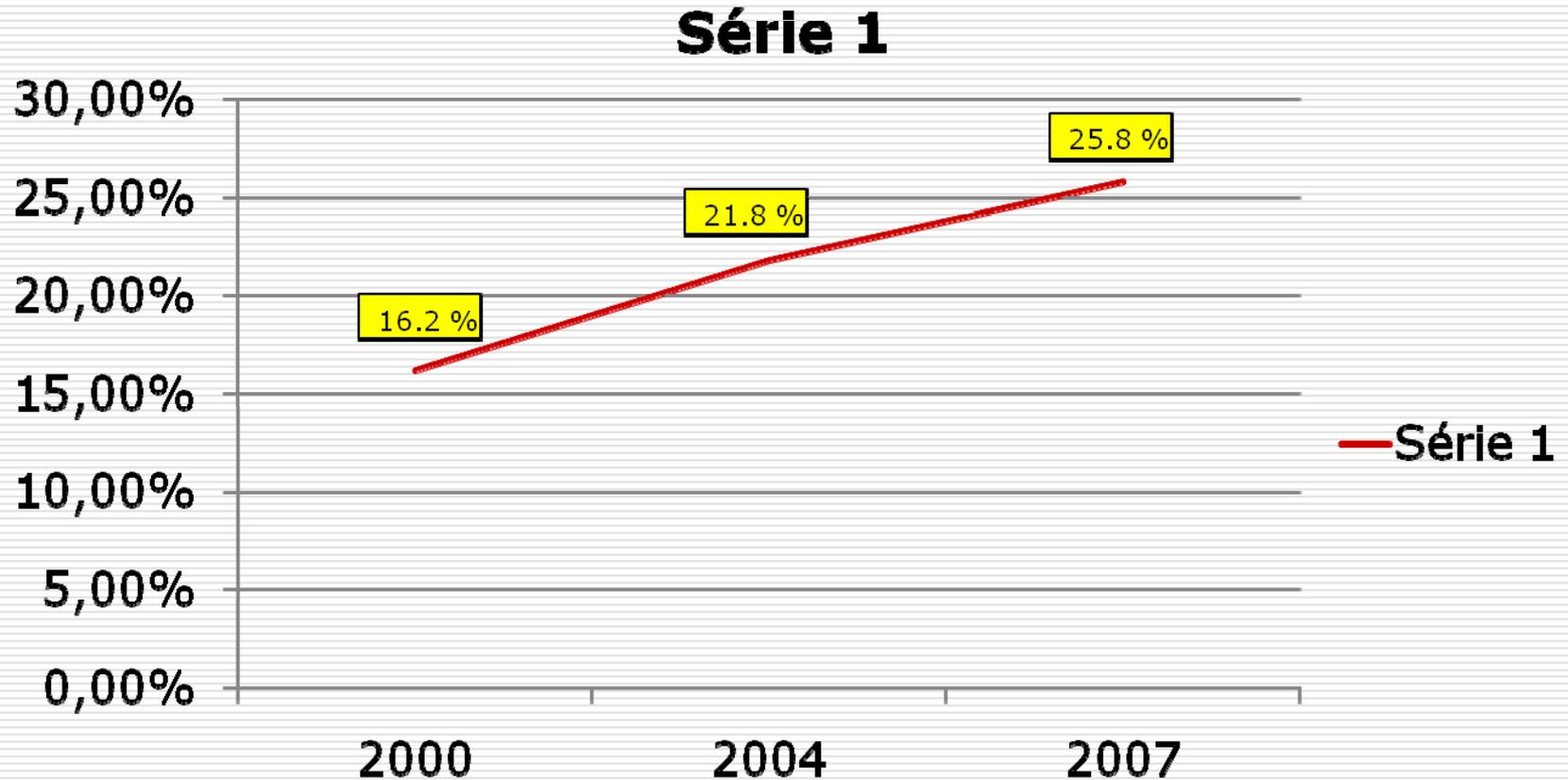
Comparaison PPM amoxicilline comp disp 1g x 12



Comparaison des PPM ranitidine 300 x 30 comp



Part des génériques en valeur dans le marché privé



La consommation augmente et la part des
généraliques aussi: effet de l'AMO ?

Mais la portée de tout cela restera limitée
sans une vision globale.

C- PRIX DU MEDICAMENT:

Dans notre pays, il est soumis à une réglementation spécifique basée sur:

- L'arrêté N° 465-69 du 18/09/1969 pour les produits fabriqués localement,
- L'arrêté N° 23656-93 du 1/12/1993 pour les produits importés.

Nouvelles complications:
démantèlement douanier, produits onéreux et TVA !

Ces arrêtés fixent les marges brutes des différents intervenants,
Elle est notamment de 30 % pour le pharmacien d'officine et elle constitue sa seule rémunération.

Conséquence: le pharmacien a intérêt à dispenser le médicament le plus cher.

Globalement:

Notre réglementation entraîne des distorsions:

- On veut encourager la fabrication locale, mais on favorise l'importation à travers un arrêté des prix incitatif,
- On encourage l'enregistrement de génériques, mais sans mesures d'accompagnement pour favoriser leur utilisation.

On complique la tâche par la pression importante sur le stock du pharmacien obligé à détenir de plus en plus de spécialités,

On maintient le principe de la liberté et de la maîtrise de prescription du médecin.

VII – UNE POLITIQUE COHERENTE:

Une volonté politique,

Une politique globale et cohérente:

- un système de couverture sociale généralisé et puissant,
- Une action vers le prescripteur,
- Une action vers le dispensateur,
- Une action vers l'utilisateur.



Faire des économies sur quoi et pour qui ?
Quid de la bioéquivalence ?
Quelles listes d'équivalents ?
Qui aura autorité à choisir ?
Quelle incitation à substituer ?
Comment contrecarrer la puissance de
la promotion ?

Faire des économies sur quoi et pour qui ?

AMO:

Une structure puissante, compétente,
capable d'avoir et d'appliquer une vision
claire et cohérente.

Nombre et choix des médicaments remboursables:

Le nombre des médicaments remboursable a augmenté depuis la première liste publiée en 2006. Actuellement près de **2530** médicaments couvrant la majorité des classes thérapeutiques.

Le choix des DCI se fait en se basant sur le SMR (Service Médical Rendu)

La commission de transparence marocaine n'est pas encore installée: les avis de la Commission de transparence de la HAS en France pour avoir le SMR et l'ASMR.

Famille ou groupe de générique :

Non encore appliqué chez nous.

Problème pour définir le princeps et les génériques de certaines DCI en raison de l'absence d'une liste élaborée par l'administration.

Le Guide des Médicaments Remboursables (GMR) édité par l'ANAM présente pour chaque DCI le princeps et ses génériques en se basant sur les informations collectées auprès des laboratoires pharmaceutiques.

Modalités de remboursement des médicaments : **problématiques**

Chaque **générique** est remboursé à hauteur de 70% de son PPM dans le cadre de l'AMO.

Projet: le **princeps** le sera sur la base du générique le plus cher c'est-à-dire le plus proche de ce dernier.

Le **Ticket Modérateur**, c'est-à-dire le reste à la charge du patient peut être exonéré partiellement ou totalement en cas d'une affection de longue Durée (ALD),
C'est le cas pour la CNOPS qui rembourse à 100% les médicaments des patients qui ont un dossier ALD, aussi pour la CNSS qui exonère partiellement les médicaments de 6 ALD (Tumeurs, Cirrhose et hépatite,...) à hauteur de 95%.

Pour tout le reste la différence est supportée par les patients !

Mesures incitatives pour la prescription des médicaments génériques :

Aucune jusqu'à présent, les médecins demandent de revoir à la hausse le tarif de la consultation généraliste et spécialiste en contre partie d'une implication active dans la prescription des médicaments génériques.
Rien pour les pharmaciens.

VIII- QUELLES PERSPECTIVES ?



Eviter de se disperser,

Mettre de l'ordre dans la maison,

Fixer des priorités et adopter une stratégie d'action.

-
- Adoption des textes réglementaires en souffrance,
 - Insuffisance essentielle: "loi de répartition géographique"
 - Renforcer et consolider les règles mises en place par l'ANAM

Le pays bouge, progresse à une vitesse inégalée, mais il faudrait que le progrès touche notre domaine.

Il faut que les autorités lui accordent toute l'attention qu'il mérite.

Les pharmaciens attendent toujours la vision et la volonté politique.