

**THÈSE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 17/02/2016

Par Mohammed BOUZID

**Stratégies des laboratoires pharmaceutiques face à
l'arrivée des génériques**

Membres du jury :

Président : Eric SERGHERAERT, Professeur à l'Université LILLE II - Droit et économie Pharmaceutique

Assesseur : TARTAR André, Professeur à l'Université LILLE II - Chimie Organique

Membre extérieur : GOUDALIEZ Francis, Pharmacien Responsable - MacoPharma
- Mouvaux



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)

M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie

Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : BOUZID
Prénom : Mohammed

Titre de la thèse : Stratégie des laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques

Mots-clés : princeps, génériques, marché, stratégies locales, propriété intellectuelle, diversification de gammes, stratégies globales, pays émergents, R&D, recentrage et spécialisation.

Résumé :

Soutenu par la chute de plusieurs brevets de « blockbusters » dans le domaine public, le marché des génériques connaît depuis plusieurs années une expansion considérable au détriment des parts de marché des princeps.

Face à cette menace, les firmes pharmaceutiques ont déployé une multitude de stratégies concurrentielles afin de limiter l'impact et freiner l'arrivée des génériques sur le marché. Ces stratégies peuvent être classées en deux grandes catégories. Les premières dites « produit » ou « locale » sont développées autour d'un seul produit et les seconde dites « globales » ont pour objectif un remaniement plus étendu afin de préserver le chiffre d'affaires global de l'entreprise.

L'appréciation de l'effet de ces stratégies peut s'avérer complexe car plusieurs critères peuvent entrer en jeu, mais l'anticipation reste un facteur déterminant pour escompter un effet positif.

Membres du jury :

Président : SERGHERAERT Eric, Professeur à l'Université LILLE II - Droit et économie Pharmaceutique

Assesseur : TARTAR André, Professeur à l'Université LILLE II - Chimie Organique

Membre extérieur : GOUDALIEZ Francis, Pharmacien Responsable - MacoPharma - Mouvoux

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANDA** : Abbreviated New Drug Application
- CA** : Chiffre d'Affaires
- CBE** : Convention sur le Brevet Européen
- CCP** : Certificat Complémentaire de Protection
- CEPS** : Comité Économique des Produits de Santé
- CHMP** : Committee for Medicinal Products for Human Use
- CNAMTS** : Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
- DBA** : Disease Biology Area
- EEE** : Espace Économique Européen
- EFPIA** : European Federation of Pharmaceutical Industry and Associations
- EMA** : European Medecine Agency
- EMC** : État Membre Concerné
- EMR** : État Membre de Référence
- FICPI** : Fédération Internationale des Conseils en Propriété Industrielle
- FDA** : Food and Drug Administration
- GCV** : Gestion du Cycle de Vie
- GPhA** : Generic Pharmaceutical Association
- OEB** : Office Européen des Brevets
- OMC** : Organisation Mondiale du Commerce
- PTO** : Patent and Trademark Office (US)
- Md\$** : Milliard de dollar
- Mid\$** : Million de dollar
- RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit
- R&D** : Recherche et Développement
- UE** : Union Européenne

REMERCIEMENTS

A mon conseiller de thèse, Monsieur Eric Sergheraert,

Vous m'avez fait l'honneur de juger et diriger ce travail. Vos conseils m'ont aidé à préciser et affiner mon propos.

Que ce travail soit le témoignage de mon estime.

Aux membres du jury,

Vous avez accepté d'évaluer ce travail.

Je vous prie d'accepter l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Mélanie,

Merci pour ton aide qui m'a été d'une grande utilité.

A ma femme,

Tu m'as toujours encouragé pour mener à bien ce travail. Merci pour ton soutien indéfectible et ta patience.

A ma petite puce qui égaye ma vie au quotidien.

Je vous aime !

A ma mère, mes frères et sœurs,

Malgré mon éloignement, votre confiance, votre tendresse et votre amour me portent et me guident tous les jours.

Merci pour tout.

A mes amis,

A mes collègues de MacoPharma, avec cette question récurrente : « quand est-ce que tu soutiens ta thèse ? »

Une pensée pour toi qui n'a pas vu l'aboutissement de mon travail mais je sais que tu en aurais été fier de ton fils !!

INTRODUCTION

Longtemps considérée comme une industrie modèle avec une croissance supérieure à la moyenne, le secteur pharmaceutique se trouve aujourd'hui confronté à plusieurs défis à la fois technologiques et concurrentiels.

D'une part, les coûts de R&D qui ne cessent de croître, tandis que les résultats restent incertains. Parallèlement, la commercialisation exclusive conférée par le brevet se trouve réduite par la durée des essais cliniques et des délais de traitement des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

D'autre part, l'environnement concurrentiel dans lequel évoluent les laboratoires pharmaceutiques s'est profondément modifié, que ce soit au cours de la durée de vie du brevet ou lors de son expiration.

Si un laboratoire doit affronter la concurrence thérapeutique par des médicaments de la même classe dès la mise sur le marché d'un produit innovant, la protection par le brevet empêche cependant toute concurrence « directe » par rapport à une molécule innovante.

À l'expiration du brevet, le médicament original, dit « princeps », se trouve également concurrencé par des produits dits « génériques », c'est-à-dire chimiquement identiques au médicament de marque dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Si elle n'est pas nouvelle, la concurrence des génériques constitue depuis quelques années un enjeu de taille à la fois pour les pouvoirs publics et les laboratoires. Les premiers, confrontés à la croissance des dépenses de santé et aux contraintes de financement de l'assurance maladie, voient dans l'essor des génériques une variable d'ajustement pour alléger les factures. Les seconds font face depuis la fin des années 1990 à l'expiration de brevets portant sur des « *blockbusters* »¹. Soutenue par un environnement réglementaire destiné à réduire les dépenses de santé, la

¹ Médicament dont le chiffre d'affaires dépasse un milliard de dollars

concurrence générique monte en puissance et l'on observe en même temps que les copies génériques arrivent de plus en plus tôt sur le marché²³.

Confrontés à la rentabilité décroissante de la R&D et face aux pressions concurrentielles et réglementaires accrues, les laboratoires cherchent à optimiser l'exploitation commerciale de leurs médicaments bien au-delà de la durée de vie du brevet princeps portant sur la molécule.

Ainsi, afin de limiter l'impact de la concurrence générique et de prolonger le cycle de vie de leurs produits, les laboratoires recourent à un éventail de stratégies concurrentielles que nous allons décrire tout au long de cet exposé.

Dans ce but, nous nous intéresserons dans la première partie, en s'appuyant sur des données empiriques, au marché des génériques et son expansion. L'analyse nous conduira vers la mesure de l'impact de la « générification » sur les laboratoires princeps.

Nous examinerons ensuite l'ensemble des stratégies qui peuvent être déployées par les laboratoires princeps. Cette partie sera axée sur deux grands types de stratégies : les stratégies dites « produit » ou « locales » (partie 2.1) développées autour d'un seul produit et les stratégies dites « globales » (partie 2.2) qui ont pour objectif un remaniement plus étendu afin de préserver le chiffre d'affaires global de l'entreprise. Cette partie sera illustrée par des exemples concrets issus de la pratique des laboratoires.

Enfin pour conclure, nous discuterons les effets de ces stratégies et de leur réussite par rapport aux résultats escomptés (partie 3).

² La disposition « Bolar » permet aux génériqueurs de commencer les essais pour l'obtention de l'AMM pendant la durée de vie du brevet. Aux États-Unis, ce principe a été instauré par la loi Hatch-waxman.

³ Henry Grabowski, Genia Long, Richard Mortimer. Recent trends in brand-name and generic drug competition. *Journal of Medical Economics* 2013, 1- 8.

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
REMERCIEMENTS	8
INTRODUCTION	9
Partie 1 : ÉTAT DES LIEUX DU MARCHÉ DES GÉNÉRIQUES	13
1.1. Marché des génériques en chiffres	14
1.2. Spécificité de l'AMM d'un générique	17
1.3. Impact de l'entrée des génériques	19
1.3.1. Coût et productivité de la R&D	19
1.3.2. Impacts économiques	24
Partie 2 : STRATÉGIES DES LABORATOIRES PRINCEPS	28
2.1. STRATÉGIES LOCALES (PRODUIT)	29
2.1.1. Stratégie de propriété industrielle	29
2.1.1.1. Dépôt de brevets additionnels - « Grappe ».....	31
2.1.1.2. Demande de certificat complémentaire de protection (CCP)	33
2.1.1.3. Usage de l'exclusivité des données	35
2.1.1.4. Actions en justice	38
2.1.2. Diversification de gamme : stratégies réglementaires	42
2.1.2.1. Nouvelle forme galénique	43
2.1.2.2. Nouvelle indication	46
2.1.2.3. Lancement de médicaments de deuxième génération.....	49
2.1.3. Le switch Rx-to-OTC	53
2.1.4. Lancement de son propre générique.....	56
2.1.5. Accord avec les génériqueurs	60
2.2. STRATÉGIES GLOBALES	64
2.2.1. Recentrage et spécialisation	64
2.2.2. Nouveau modèle de R&D.....	68
2.2.3. Les nouveaux accords	71
2.2.4. Dénigrement des génériques	74
2.2.5. Les pays émergents : un nouveau levier de croissance.....	77
Partie 3 : EFFETS DES STRATÉGIES DÉPLOYÉES	81
CONCLUSION	86

“If at the end of my career, I can look back and know that something I did made a difference in one patient somewhere in the world, that’ll be more satisfying and more gratifying than anything I can possibly imagine.”

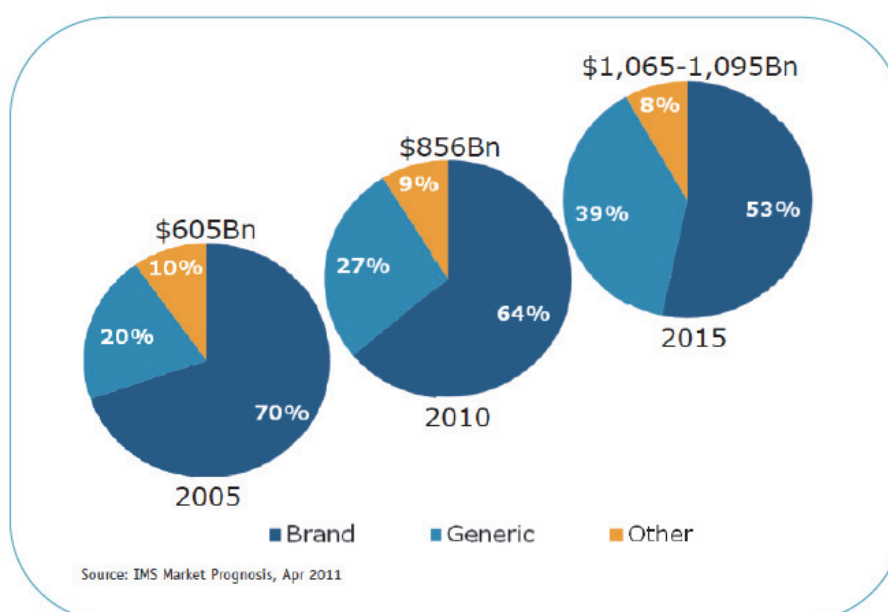
Jonathan Yingling, Ph.D., Eli Lilly and Company

Partie 1 : ÉTAT DES LIEUX DU MARCHÉ DES GÉNÉRIQUES

1.1 Marché des génériques en chiffres

Soutenu par la chute de plusieurs brevets ces dernières années, le marché mondial des médicaments génériques était estimé à environ 242 \$ milliards (Md\$) en 2011. En 2016, il est prévu que la valeur mondiale de l'ensemble de ce secteur aura augmenté à 400 Md\$, avec un taux de croissance annuel estimé à 9,7% entre 2011 et 2016⁴.

Le graphe ci-dessous met en évidence le contexte de compression de parts de marché des médicaments princeps au profit des génériques. Ces chiffres couvrent 31 marchés considérés comme leader au niveau mondial.

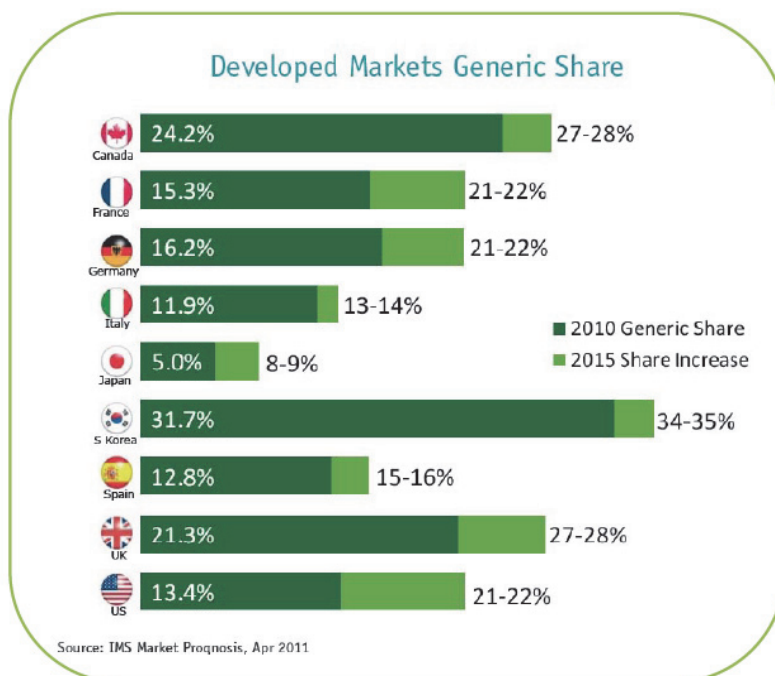


Parts du marché mondial par segment

Les princeps représentaient plus de deux tiers des dépenses de santé en 2010. Mais l'expiration de plusieurs brevets au niveau des marchés les plus développés va contribuer au déclin de cette part. La croissance rapide des marchés émergents va également favoriser l'augmentation de la part des génériques.

⁴ The IMS Institute for Healthcare Informatics. The Global Use of Medicines: Outlook through 2015 – May 2011

En termes de dépenses publiques de santé, la part des génériques ne cesse d'augmenter et représente en 2015, plus de 20 % des dépenses au niveau des marchés les plus développés. Le graphe ci-dessous représente la part des dépenses aux États Unis, les EU5 (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni), le Canada, la Corée du Sud et le Japon.



Part des génériques dans les marchés développés

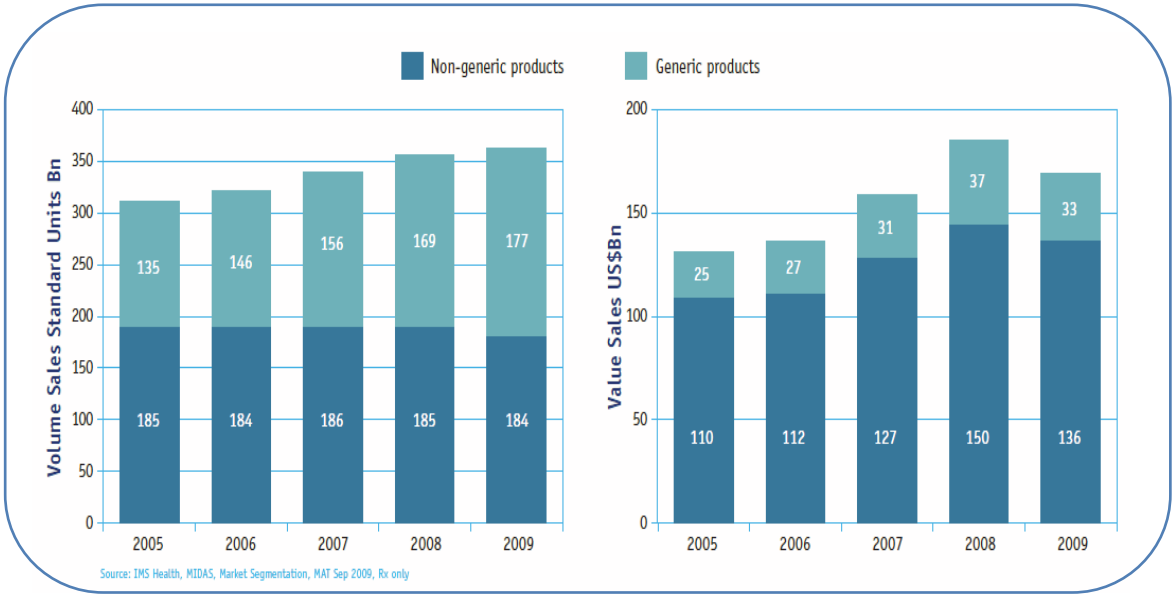
Cette augmentation est due essentiellement à l'expiration simultanée de plusieurs brevets de «*blockbuster*».

D'autres gains de parts de marché des génériques résulteront des incitations accrues des pouvoirs publics pour l'utilisation de génériques sur de nombreux marchés afin de réduire les dépenses de santé.

La croissance des génériques est marquée par une polarisation en faveur des États-Unis qui vont voir la plus grande expansion de dépenses liées aux génériques. Mais les 7 à 8 % de gain seront en grande partie liés aux nouveaux médicaments génériques car les pharmaciens américains dispensent déjà des génériques (93% du temps) lorsqu'ils sont disponibles. Le Japon restera le marché développé avec la part la plus faible en dépit des incitations significatives pour accroître la prescription et la

dispensation des génériques. La Corée du Sud, avec sa branche de production nationale bien développée, continuera à développer ses parts de génériques⁵.

En Europe, bien que les médicaments génériques représentent environ 50 % des volumes vendus, la facture reste largement dominée par les ventes des médicaments princeps. En effet, la valeur des parts des génériques s'élève à 18 % des ventes seulement⁶.



Marché des génériques en Europe Volume /Valeur

⁵ The IMS Institute for Healthcare Informatics. The Global Use of Medicines: Outlook through 2015 – May 2011

⁶ Alan Sheppard. Generic Medicines: Essential contributors to the long-term health of society. IMS Health

1.2. Spécificité de l'AMM d'un générique

Afin de pouvoir être commercialisé, tout nouveau médicament doit, conformément à la directive 2001/83/CE, obtenir au préalable une AMM délivrée par les autorités compétentes sur la base d'un dossier qui démontre la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Ceci explique les périodes parfois très longues qui s'écoulent entre l'obtention d'un brevet et la mise sur le marché effective d'un médicament. Les résultats des études menées sur le médicament princeps, versés dans son dossier d'AMM, sont des données qui bénéficient d'une protection administrative de 8 ans, période pendant laquelle il n'est pas possible de faire référence à ces données pour obtenir une AMM générique.

À la fin de cette période d'exclusivité administrative, la demande d'AMM d'un médicament générique peut-être introduite suivant une procédure dite simplifiée car le dossier de demande d'AMM ne contient que la partie relative à la qualité du médicament. La faiblesse des dépenses en R&D explique ainsi que les génériques soient vendus à des prix inférieurs de 20% à 70% à celui du princeps et soient donc susceptibles d'exercer une forte pression concurrentielle⁷.

En effet, le demandeur d'AMM est dispensé de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques en faisant référence au princeps et à condition de démontrer que le médicament générique est essentiellement similaire au médicament de référence. Cela signifie qu'il a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et la même biodisponibilité (bioéquivalence) que le princeps.

Dans un essai de bioéquivalence, l'homme est utilisé comme modèle pour établir l'équivalence de la qualité biopharmaceutique entre deux formulations. Les profils pharmacocinétiques des deux formulations sont comparés après administration de la même dose de principe actif par la même voie d'administration.

⁷Emmanuel COMBE, Heiner HAUG. Les laboratoires pharmaceutiques face à la concurrence des génériques : quels enjeux pour l'antitrust ? Concurrences. N° 1-2006

Lorsque deux formulations conduisent à des profils pharmacocinétiques similaires, elles sont dites bioéquivalentes et sont de ce fait considérées comme équivalentes sur le plan thérapeutique⁸.

La commercialisation d'un médicament générique ne peut être effective qu'après le terme de la période de dix ans suivant l'autorisation initiale du princeps et après échéance de toute protection brevetaire.

La disposition BOLAR :

C'est une exception réglementaire introduite par la directive 2004/27/CE. L'article 10 de cette directive modifie le code de propriété intellectuelle⁹ pour élargir le champ des exceptions à la protection par brevet.

Celle-ci est écartée pour tous les actes et les essais réalisés en vue de l'obtention d'une AMM (donc non considérés comme un acte de contrefaçon)¹⁰.

L'objectif est de permettre une mise en vente plus rapide des traitements génériques dès l'expiration de la protection par brevet.

Cette volonté des autorités à favoriser la commercialisation des génériques vise avant tout à réduire la facture relative aux dépenses de santé qui ne cessent de croître. Malgré les discordances des degrés de pénétration des génériques d'un pays à l'autre, la croissance de ce marché reste un constat général depuis déjà quelques années.

⁸ Rapport ANSM : Les médicaments génériques : des médicaments à part entière – Décembre 2012

⁹ Article L613-5 du code de la propriété intellectuelle

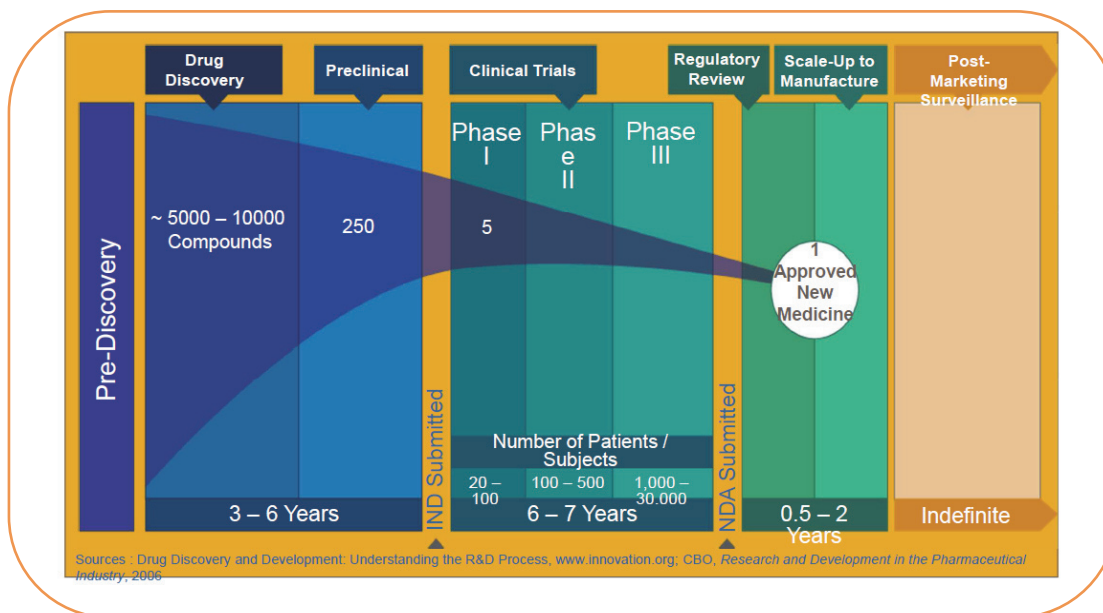
¹⁰ Pharmaceutiques : Nouvelle réglementation quel impact pour la France ? Décembre 2006

1.3. Impact de l'entrée des génériques

1.3.1. Coût et productivité de la R&D

De l'hypothèse scientifique à la disponibilité pour le malade, la genèse d'un médicament est basée sur un processus de R&D long, complexe et coûteux.

En général, au moins 12 ans s'écoulent entre la découverte de la molécule et sa commercialisation. Pour rappel, les étapes de développement d'un produit pharmaceutique sont : la recherche exploratoire, la préformulation, les études précliniques, la recherche clinique et la transposition à l'échelle industrielle.



Cycle de développement d'un médicament

Pendant plus de 50 ans, l'industrie pharmaceutique a fondé sa R&D sur le principe de la chimiothérapie, c'est-à-dire l'idée selon laquelle chaque composé chimique d'une préparation a une action thérapeutique spécifique. Au cours de cette période, la chimie est prépondérante car elle est à la fois la source de l'innovation et le principal outil d'expertise et de validation du médicament¹¹.

Après une longue exploitation, le rendement de cette source est arrivé petit à petit à l'épuisement. Motivée par la diminution du nombre de nouvelles molécules arrivant

¹¹ Philippe Abecassis, Nathalie Coutinet. Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des firmes pharmaceutiques. CAIRN.INFO. 2008/1 - n° 7

effectivement sur le marché au terme du processus de R&D, l'industrie s'oriente, d'abord timidement, puis plus massivement, vers le développement des biotechnologies à partir des années 1960.

Cette orientation a nécessité l'emploi de techniques plus complexes telles que le séquençage et la recherche de biomarqueurs avec des investissements beaucoup plus importants.

Les industriels n'ont pas pour autant abandonné leurs activités fondées sur la chimie traditionnelle et ont adopté pour ce domaine de nouvelles techniques de recherche, comme le criblage à haut débit (High Throughput Screening) et le profilage préclinique *in vivo* et *in vitro*.

Mais au-delà des investissements technologiques, le coût de la recherche clinique n'a cessé de croître afin de satisfaire au mieux les exigences accrues des autorités de santé. Le Tufts Center¹² estime que le coût moyen d'un patient en essai clinique s'établirait à 7000 dollars. Afin d'éliminer au maximum les incertitudes sur les effets indésirables potentiels des nouveaux médicaments, les échantillons de population testés sont souvent de plus en plus larges. A titre d'exemple, pas moins de 16000 personnes ont participé à l'essai vaccinal sur le sida qui a été mené en Thaïlande. Les essais cliniques seuls, hors frais d'enregistrement et autres aspects réglementaires, représentent en moyenne plus de 40% du coût de la recherche et développement sur un médicament et cette part n'a cessé d'augmenter¹³.

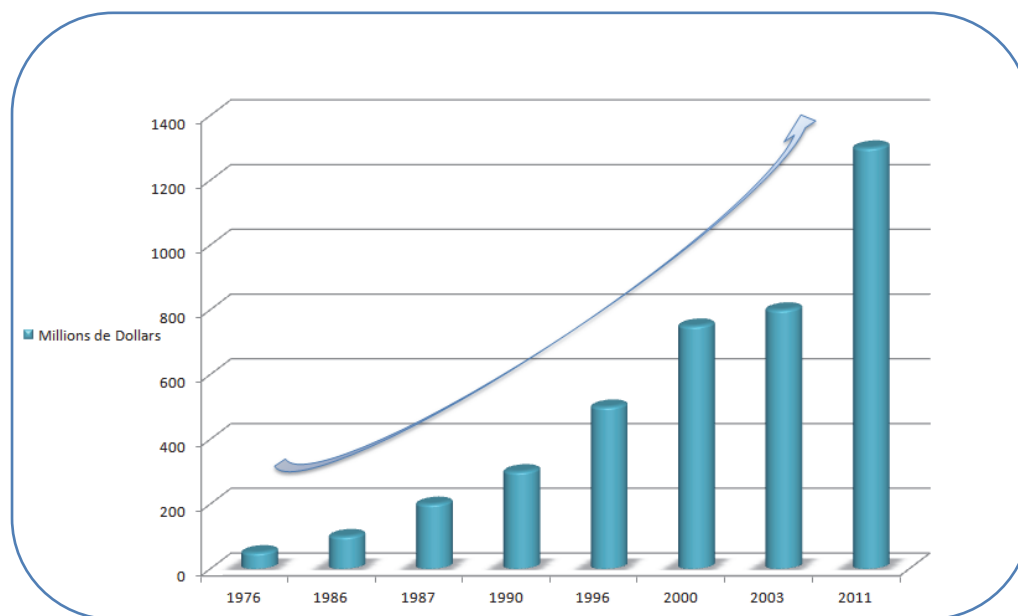
Ces évolutions ont directement contribué à augmenter très fortement les coûts de R&D. Les montants engagés par les plus grands groupes atteignent aujourd'hui des niveaux jamais observés.

¹² Groupe de recherche académique, indépendant et à but non-lucratif de l'université de Tufts à Boston

¹³ Bernard Lemoine. La genèse d'un médicament : complexité et coûts croissants pour une innovation sans prix. Presses de Sciences Po | Les Tribunes de la santé. 2004/1 – n° 2

Une étude d'Eurostaf en 2006 indique par exemple que les quinze premières entreprises pharmaceutiques mondiales consacrent en moyenne 16 % de leur chiffre d'affaires à la R&D, soit entre 2 et 8 Md\$ chacune, pour un volume total de 59 Md\$.

Ces dépenses ont augmenté, dans presque tous les pays, à un rythme très soutenu depuis les années 1990 : multipliées par 3 entre 1990 et 2003 en France, en Allemagne ou au Royaume-Uni et par 5,5 aux États-Unis pour arriver à un coût moyen de 800 millions en 2003¹⁴. Ce dernier a été estimé à plus de 1.3 Md\$ en 2011.

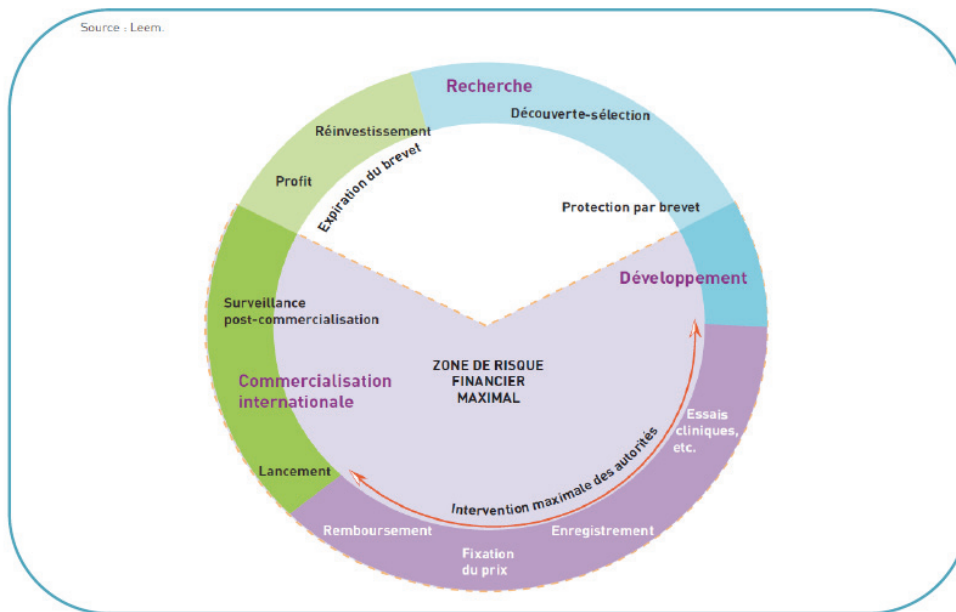


sources:1976-1996 Pharma et Scerio 2000 : Pharma Ethical 2003-2011: Tufts Center

Évolution du coût de développement d'une molécule innovante

Si le développement d'un nouveau médicament exige des investissements de plus en plus importants, les résultats de l'activité de R&D s'avèrent, quant à eux incertains. Un laboratoire étant souvent contraint d'abandonner tardivement une piste de recherche qui s'avérait prometteuse.

¹⁴ Guillaume Gilquin, Benjamin Guédou. L'industrie pharmaceutique s'adapte à la hausse du coût de développement des médicaments.2008. Première partie - Article 5.



Le cycle de financement de la R&D

C'est le cas de Pfizer qui, face à une mortalité trop élevée pendant les essais cliniques, a été obligé de stopper net le développement du Torcetrapib[®], anticholestérolémiant candidat « *blockbuster* », après avoir déjà investi plus de 800 millions de dollars pendant la phase III des essais cliniques¹⁵.

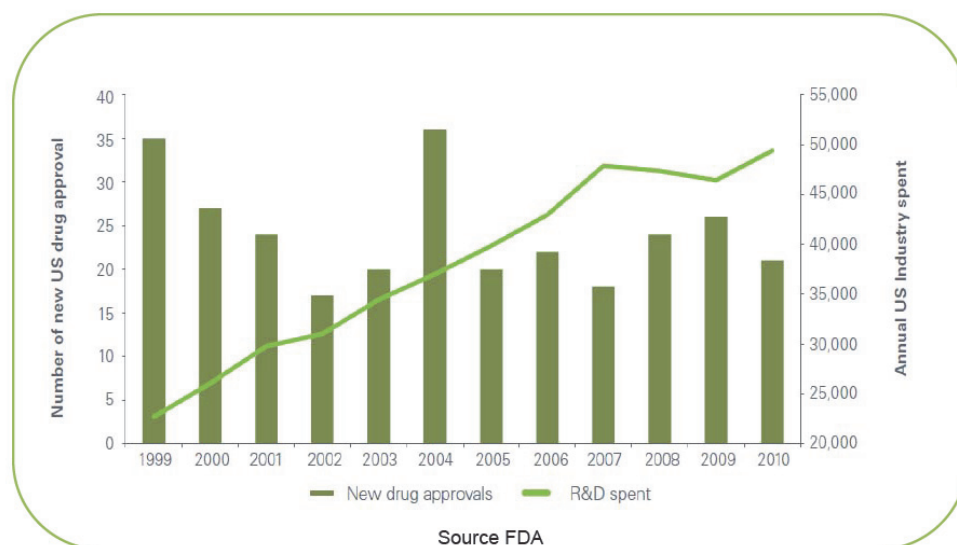
Le deuxième exemple d'une innovation avortée est celui de Vioxx[®] du groupe Merck&Co, un analgésique de nouvelle génération avec une tolérance gastrique supérieure aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'émergence d'études cliniques montrant une augmentation des taux d'attaques cardiaques a contraint le groupe à retirer le produit¹⁶.

A la complexité technologique accrue et à l'allongement des phases de développement s'ajoute la diminution constante de la productivité R&D calculée en fonction du nombre de produits réellement nouveaux qui sortent des processus de R&D par rapport aux dépenses engagées.

¹⁵ Torcetrapib pilule amère pour Pfizer. Pharmaceutiques. Janvier 2007

¹⁶ Site internet de l'ANSM. [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Retrait-mondial-de-la-specialite-Vioxx-R/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Retrait-mondial-de-la-specialite-Vioxx-R/(language)/fre-FR)

Le graphe ci-dessous représente le nombre de nouvelles molécules lancées entre 1999 et 2010 ¹⁷:



Nombre de nouvelles molécules approuvées par la FDA entre 1999 et 2010

Le nombre de nouveaux produits lancés en 2010 était d'environ 20, soit 30% de moins de molécules lancées que 10 ans auparavant, avec des dépenses R&D multipliées par 3 durant cette même période.

Enfin, on peut résumer la situation actuelle de la R&D par une idée simple soulignée par l'économiste Claude Le Pen : « *La recherche pharmaceutique est soumise comme la plupart des activités humaines, à la loi des rendements décroissants. Les molécules les plus faciles à découvrir l'ont été ; les maladies les plus faciles à vaincre l'ont été. L'industrie pharmaceutique est, d'un certain point de vue, victime de ses propres succès. Plus elle innove, plus il lui sera difficile d'innover encore, et plus les molécules nouvelles seront rares et chères. Ceci n'est ni un scandale, ni un secret : les lois économiques s'appliquent aussi à l'industrie pharmaceutique.* »¹⁸

¹⁷ Future Pharma. Five Strategies to Accelerate the Transformation of the Pharmaceutical Industry by 2020. August 2011

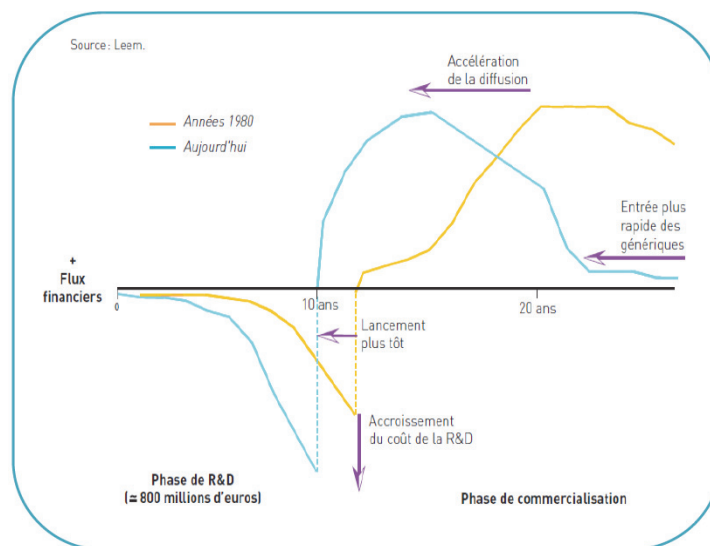
¹⁸ Bernard Lemoine. La genèse d'un médicament : complexité et coûts croissants pour une innovation sans prix. Presses de Sciences Po | Les Tribunes de la santé. 2004/1 – n° 2

1.3.2. Impacts économiques

L'innovation thérapeutique présente à la fois un coût élevé et un risque financier majeur s'étendant sur plusieurs années : le temps nécessaire à la recherche mobilise d'importants capitaux sur une longue période, pour un résultat incertain.

Compte tenu de la longueur et de la complexité des étapes de développement qu'un candidat médicament doit passer avec succès pour aboutir aux procédures et aux modalités d'évaluation du dossier d'autorisation de mise sur le marché, l'innovation bénéficie d'une protection commerciale effective de seulement dix ans en moyenne.

Pendant cette période, la phase de maturité du produit est une étape cruciale pour le laboratoire au cours de laquelle il escompte couvrir les investissements engagés dans le processus R&D. Cependant, l'échéance brevetaire qui marque l'arrivée des génériques apparaît généralement durant cette phase d'où l'intérêt d'accélérer la diffusion pour atteindre le pic de rentabilité et palier l'entrée plus rapide des génériques¹⁹.

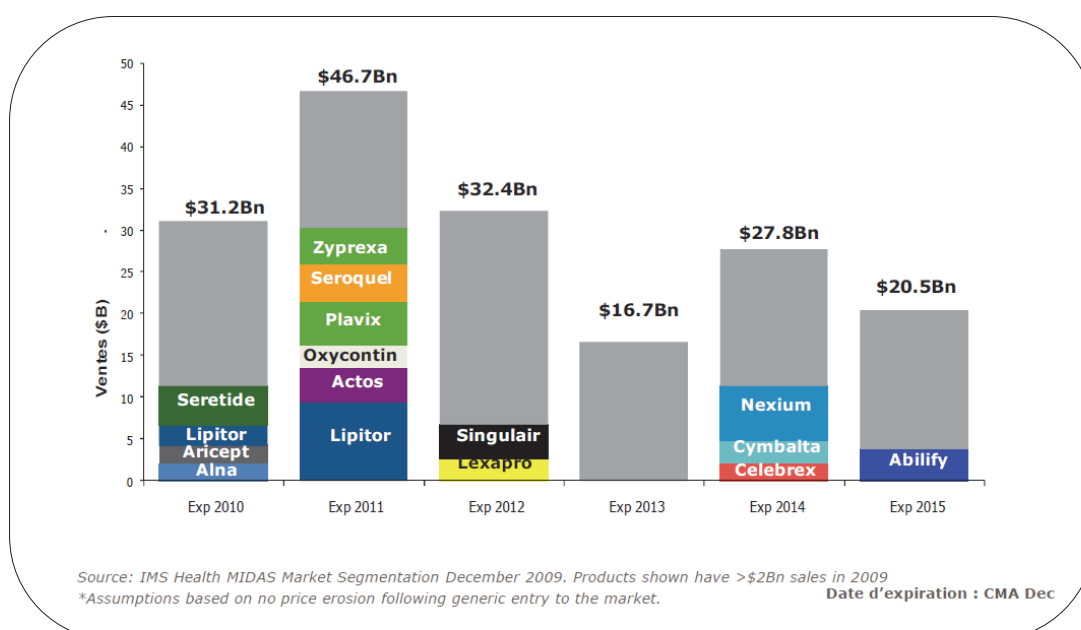


Cycle de vie économique du médicament

¹⁹ Site internet du Leem : www.leem.org

A la fin de la période de monopole, la menace d'entrée des génériques devient une réalité qui se traduit par une baisse rapide et directe du chiffre d'affaire des laboratoires de médicaments princeps. Le marché pharmaceutique mondial, comme pour les années précédentes, sera fortement bouleversé par le mouvement de générification par lequel sont affectées les grandes molécules ou « *blockbusters* » aux chiffres d'affaires (CA) annuels largement supérieurs à 1 Md\$.

Entre 2010 et 2015, des médicaments avec un CA de 160 Md\$ ont été affectés par des pertes de brevet dans les 8 marchés les plus importants. L'année 2011 reste marquée par le plus grand nombre de chute de brevet avec un chiffre d'affaires menacé de 47 Md\$.



Perte de brevets en chiffre entre 2010 – 2015

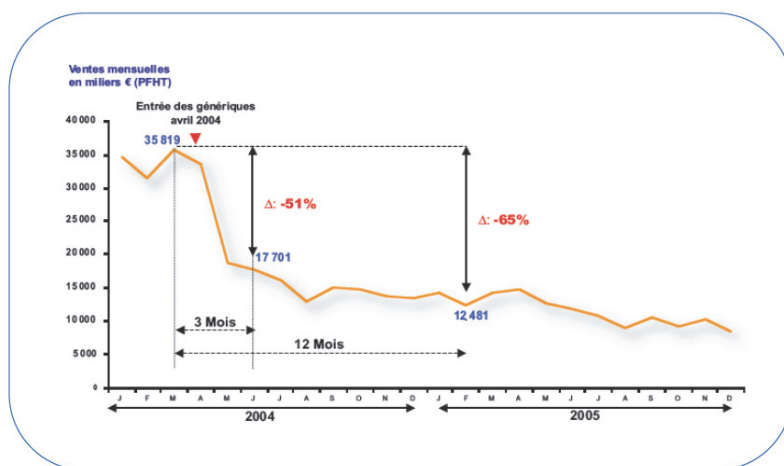
Premier touché par ce mouvement, le marché américain verra en conséquence sa croissance passer sous la barre des 5 %, entre 3 et 5%, loin des 18,4 % de l'année 2001 qui constitue une année de référence sur la décennie écoulée²⁰.

Les États-Unis seront fortement affectés par un effet prix négatif imputable à cette forte croissance des génériques, qui représentent plus de 80% des prescriptions aujourd'hui.²¹

²⁰ Le guide Marketing communication santé - la Pharma face à ses transitions - 2011.
<http://www.marketing-sante-guide.fr/wp-content/uploads/2011/contenu.pdf>

L'utilisation des médicaments génériques à la place des médicaments brevetés dans le futur offrira un grand potentiel d'économie pour les systèmes de santé. A eux seuls, les États-Unis misent sur des économies dues à ces pertes de brevet de l'ordre de 70 Md\$²².

Le cas emblématique de l'oméprazole illustre parfaitement la rapidité et l'amplitude de l'érosion du CA du princeps commercialisé sous le nom de Mopral[®] par AstraZeneca. Ce produit, soumis en avril 2004 à la concurrence de 12 produits génériques, a vu ses ventes unitaires chuter de 50%, en à peine trois mois et 65 % après un an (figure ci-dessous). Ce phénomène sans précédent s'explique notamment par l'importance de la couverture médiatique dont a fait l'objet la perte de la protection du brevet de Mopral[®] qui était à l'époque la première marque en chiffre d'affaires du marché pharmaceutique français²³.



Impact de la pénétration générique sur les ventes de Mopral[®] 20 mg

Les firmes pharmaceutiques ont donc subi un double choc affectant leurs profits. D'une part, l'augmentation de la protection des produits a été contrebalancée par le développement des médicaments génériques qui se substituent progressivement

²¹ <http://www.fda.gov/>

²² Le guide Marketing communication santé - la Pharma face à ses transitions - 2011. <http://www.marketing-sante-guide.fr/wp-content/uploads/2011/contenu.pdf>

²³ Jean-Michel Peny, - princeps-génériques faut-il pactiser avec l'ennemi ?- Pharmaceutiques. Janvier 2007

aux produits protégés par les brevets. D'autre part, l'essoufflement de découvertes issues de la chimie traditionnelle et les retards dans les innovations issues de la biologie moléculaire a entraîné un fort ralentissement de la productivité de la R & D.

Cela rend les laboratoires de médicaments princes de plus en plus dépendants des recettes qu'ils tirent de leurs produits les plus vendus, ressources qu'ils veulent inévitablement conserver le plus longtemps possible.

Face à toutes ces menaces, ces laboratoires ont déployé un large éventail de stratégies afin de freiner la pénétration des génériques et de sauvegarder au moins une partie de leurs parts de marché.

Deux grandes stratégies se distinguent. Nous pourrions observer une stratégie locale développée en fonction des produits touchés suite à une baisse effective ou probable de leur chiffre d'affaire (partie 2.1). La seconde est une stratégie globale appliquée par le laboratoire et consistant à un remaniement de la stratégie marketing du laboratoire (partie 2.2).

PARTIE 2 : STRATÉGIES DES LABORATOIRES PRINCEPS

Dans cette partie, nous aborderons dans un premier temps les stratégies locales déployées autour d'un seul produit afin de préserver son chiffre d'affaires. Nous verrons ensuite les stratégies globales qui peuvent être mises en place pour un remaniement plus étendu de la politique d'une entreprise.

2.1. STRATÉGIES LOCALES (PRODUIT)

2.1.1. Stratégie de propriété industrielle

Le recours aux dispositions légales et réglementaires constitue une stratégie usuelle et une première ligne de défense des laboratoires pour prolonger la durée de protection du médicament, que ce soit au niveau du brevet, des certificats complémentaires de protection ou de la protection des données octroyée suite à l'obtention d'une nouvelle AMM.

Le système des brevets a été introduit à partir du 19^{ème} siècle par la signature, en 1883, de la convention de Paris sur la protection de la propriété intellectuelle. Cette démarche s'inscrivait dans la volonté des autorités publiques de récompenser les investissements engagés par l'industrie dans la R&D et de faire en sorte que l'innovation se poursuive. La brevetabilité des médicaments quant à elle, s'est imposée à partir de la fin des années 1940, d'abord dans les pays développés, et à partir de 1995, dans tous les pays membres de l'OMC par le biais des accords sur les Aspects de Droits de la Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce (ADPIC)²⁴.

Selon la définition de l'Office Européen des Brevets, un brevet est : « Un titre juridique donnant à son titulaire le droit d'interdire à un tiers l'utilisation d'une invention à des fins commerciales sans y avoir été autorisé »²⁵.

Dans l'industrie pharmaceutique, on peut distinguer quatre grands types de brevets²⁶ :

- le brevet de produit (nouvelle entité chimique, forme pharmaceutique...) ;
- les brevets de procédés (synthèse industrielle) ;
- les brevets d'indication thérapeutique ;
- les brevets relatifs aux inventions biotechnologiques.

²⁴ Yacoub Nejla et Laperche Blandine, « Stratégies des grandes firmes pharmaceutiques face aux médicaments génériques » Accumulation vs valorisation du capital-savoir, *Innovations*, 2010/2 n° 32.

²⁵ Site internet de l'EPO : www.epo.org/index_fr.html

²⁶ Anne-Priscille Vlasto. Brevets et médicament en France. Pourquoi l'application du droit des brevets au médicament est-elle autant critiquée ? *Médecine & Droit* 2007 (2007) 25-32.

Les articles de loi de chaque pays ou région définissent, comme les articles 52 et 53 de la Convention sur le Brevet Européen (CBE) ce qui est brevetable et ce qui ne l'est pas. Les brevets européens sont délivrés pour des inventions nouvelles, impliquant une activité inventive, et susceptibles d'application industrielle.

En contrepartie de la protection conférée par le brevet, son titulaire doit divulguer le détail de l'invention. Ces informations sont publiées dans le document du brevet de sorte que chacun puisse en bénéficier.

Le droit des brevets vise ainsi à organiser un régime intermédiaire entre le secret et la communication au public, dès lors que l'inventeur accepte de divulguer à la communauté scientifique l'objet de sa création sans néanmoins se déposséder de toute protection.

La durée de la protection au titre de brevet d'invention est de 20 ans à compter de la date de dépôt de la demande²⁷. Cette durée et le titre lui-même ne sont pas renouvelables, comme l'est, par exemple, la marque.

A l'expiration de la période de protection de 20 ans, ou après l'abandon du brevet pour défaut de paiement de la taxe de maintien en vigueur, l'invention tombe dans le domaine public dans le pays considéré. Cela signifie que le titulaire du brevet n'aura plus de droit exclusif sur l'invention dans ce pays et celle-ci pourra y être librement commercialisée ou exploitée par un tiers.

²⁷ Cette durée de protection est le standard minimum que doit respecter la législation de tous les États membres signataires de l'Accord sur les ADPIC dont l'article 33 précise que « La durée de la protection offerte ne doit pas prendre fin avant l'expiration d'une période de 20 ans à compter de la date du dépôt »

2.1.1.1. Dépôt de brevets additionnels - « Grappe »

Le brevet pharmaceutique occupe une place capitale dans la stratégie des industriels. C'est aujourd'hui l'outil majeur pour empêcher toute concurrence directe des génériqueurs car ces derniers ne peuvent commercialiser une molécule qu'à l'échéance de toute protection brevetaire.

Une molécule est protégée en général par une multitude de brevets ou «grappes de brevets», déposés de manière échelonnée dans le temps. Les champs d'application des brevets sont très variables et peuvent couvrir les différentes structures chimiques, le mode de synthèse, la forme, les méthodes de traitement, les indications, le procédé de fabrication, les métabolites actifs, etc.²⁸

La multiplicité des brevets, ainsi que leur échelonnement dans le temps, permettent aux laboratoires de rendre plus complexe l'identification des brevets valides par les producteurs potentiels de génériques et proroger ainsi l'exclusivité commerciale du médicament princeps.

Cette stratégie va de pair avec la détermination des laboratoires à défendre leurs droits de propriété intellectuelle. En effet, il arrive souvent qu'un ou plusieurs brevets soient contestés par un génériqueur et fassent par la suite l'objet de poursuites judiciaires.

Si la validité d'un brevet ne doit *a priori* soulever aucune question, la complexité du système brevetaire ainsi qu'une certaine marge d'appréciation des autorités introduisent un élément d'incertitude quant à la présomption du bien-fondé d'un brevet. Cependant, en déposant plusieurs brevets autour d'un médicament, un laboratoire innovant réduit le risque d'une invalidation totale, tout en augmentant, du côté des génériqueurs, le risque d'un procès pour violation de brevet.

²⁸ Nathalie Grandfils, Valérie Paris, Catherine Sermet. Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques : quelles stratégies pour quels effets ? Institut de recherche et documentation en économie de santé - Octobre 2004 n° 84

De plus, compte tenu de l'asymétrie de taille et de ressources financières entre la firme qui défend son brevet et le plaignant, la seule menace d'un engagement de poursuites judiciaires peut suffire à dissuader un génériqueur d'entrer sur le marché²⁹

Pour exemple, le laboratoire Lunbeck a déposé le brevet initial pour le Cipramil® (un antidépresseur dont la substance active est la Citalopram) en 1976. Cette protection a été prolongée par un CCP jusqu'à janvier 2002. Peu de temps avant la fin de l'exclusivité entre 1999 et 2002, environ 30 demandes de brevet ont été déposées couvrant la préparation et/ou la composition du Citalopram. Ainsi, le laboratoire a réussi à empêcher la concurrence des génériques sur la base de brevets qui ont finalement été révoqués³⁰.

Un autre instrument utilisé par les laboratoires princeps correspond au dépôt volontaire d'une demande de «brevet divisionnaire»³¹. Ce type de demande volontaire, prévu par le droit des brevets en tant que moyen légitime de scinder une demande parente (initiale), n'a pas pour effet d'élargir le contenu de la demande initiale, ni d'étendre la période de protection. Mais il peut prolonger le délai dont dispose l'office des brevets pour examiner la demande. Étant donné que l'examen d'une demande de brevet divisionnaire se poursuit même si la demande parente est retirée ou révoquée, ce qui, dans certaines conditions, accroît l'incertitude juridique pour les fabricants de génériques.

Le 25 mars 2009, l'Office Européen des Brevets (OEB) a arrêté des mesures qui limitent les possibilités de dépôt volontaire d'une demande de brevets divisionnaires et les délais pendant lesquels une telle demande peut être présentée³².

En dernier lieu, même si le procès conduit finalement à l'invalidation du brevet, les seuls délais des procédures juridiques peuvent significativement retarder la commercialisation des copies génériques.

²⁹ Emmanuel COMBE, Heiner HAUG. Les laboratoires pharmaceutiques face à la concurrence des génériques : quels enjeux pour l'antitrust ? Concurrences. N° 1-2006

³⁰ Kristof Roox. Patent-related Barriers to Market Entry for Generic Medicines in the European Union. European Generic Medicines Association. May 2008.

³¹ Communications de la commission. Synthèse du rapport d'enquête sur le secteur pharmaceutique. 2009 <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2009:0351:FIN:FR:HTML>

³² Voir la décision du Conseil d'administration de l'Office européen des brevets du 25 mars 2009 modifiant le règlement d'exécution de la Convention sur le brevet européen (CA/D 2/09), qui figure à l'adresse suivante : http://archive.epo.org/epo/pubs/oj009/05_09/05_2969.pdf

2.1.1.2. Demande de certificat complémentaire de protection (CCP)

Les Certificats Complémentaires de Protection (CCP) sont nés du besoin de compenser les longs délais de développement d'un médicament, en accordant une exclusivité de marché prolongée. Aux États-Unis, la loi Hatch-Waxman³³ a institué en 1984 un tel certificat, prolongeant de 5 ans la durée du brevet à compter de son expiration. La durée totale de l'exclusivité commerciale ne pouvant excéder 14 ans. Au niveau européen, les CCP ont également été introduits en 1993³⁴ et allongent l'exclusivité de marché pour une durée maximale de 5 ans. La durée totale de l'exclusivité commerciale ne pouvant pas excéder 15 ans à compter de la première AMM.

Le CCP est délivré à la condition que dans l'État membre où est présentée la demande et à la date de cette demande³⁵ :

- Le produit est protégé par un brevet de base en vigueur ;
- Le produit, en tant que médicament, a obtenu une première AMM et qu'elle est en cours de validité ;
- Le produit n'a pas déjà fait l'objet d'un certificat.

Dans les limites de la protection conférée par le brevet de base, la protection par ce certificat s'étend au seul produit couvert par l'autorisation de mise sur le marché du médicament correspondant.

L'enjeu économique de cette protection complémentaire est important dans la mesure où le monopole commercial est prorogé lorsque le marché atteint sa maturité. Ainsi, 80% des ventes du Prozac[®] au Royaume-Uni entre 1990 et 2000 ont

³³ Nom informel de la loi américaine de 1984 « Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act »

³⁴ Règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil du 18 juin 1992 concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments

³⁵ Règlement (CE) N 469/2009 du parlement européen et du conseil du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments

été enregistrées après l'expiration du brevet en 1995, c'est à-dire au cours des 5 ans couverts par le CCP³⁶.

« *Pour un gros blockbuster, chaque jour gagné représente 5 millions de dollars* »³⁷, révèle Francis Ahner, conseiller en propriété industrielle au cabinet Regimbeau et président de la Fédération internationale des conseils en propriété industrielle (FICPI).

³⁶ Emmanuel COMBE, Heiner HAUG. Les laboratoires pharmaceutiques face à la concurrence des génériques : quels enjeux pour l'antitrust ? Concurrences. N° 1-2006

³⁷ Mélanie Mazière. Brevet, l'assurance innovation. Pharmaceutiques- Février 2007
http://www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq144_56_dossier.pdf

2.1.1.3. Usage de l'exclusivité des données

La protection administrative des données représente également un autre pilier fondamental de l'exclusivité du marché d'un médicament. Les médicaments génériques sont, en règle générale, commercialisés sur la base d'une procédure abrégée de demande d'AMM. Cette dernière dispense le génériqueur de l'obligation de réaliser les essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques nécessaires à la mise sur le marché d'un médicament, dès lors qu'il est en mesure de prouver que son générique est équivalent au médicament princeps. Grâce à cette preuve de "bioéquivalence", un génériqueur bénéficie donc d'une économie de ressources financières importantes. Toutefois, l'accès aux données fournies par les laboratoires innovants, et donc la possibilité d'accéder à une telle procédure d'AMM abrégée, n'est possible que lorsque ces données ne sont plus protégées.

En Europe, la durée de cette protection a été harmonisée par une nouvelle directive européenne³⁸ et s'élève désormais à 8 ans à compter de la première AMM accordée au laboratoire princeps, auxquels s'ajoutent 2 ans d'exclusivité de commercialisation. Ceci correspond à une protection effective du marché de 10 ans.

Enfin, une année d'exclusivité supplémentaire est accordée si le médicament est approuvé pour de nouvelles indications apportant des progrès thérapeutiques significatifs. D'où la formule souvent utilisée : "8+2+1".

Cette règle n'est applicable qu'aux produits princeps dont l'AMM a été demandée après la transposition de la directive 2004/27/CE en droit national (30 Octobre 2005). Les premiers génériques susceptibles de bénéficier de ces nouvelles dispositions ne seront pas mis sur le marché avant 2017 (temps d'instructions d'AMM + 8 ans + 2 ans).

Aux États-Unis, aucune demande de mise sur le marché d'un générique n'est considérée par la FDA dans les 5 ans suivant l'approbation d'un médicament contenant une nouvelle entité chimique ("NCE-Exclusivity"). Par ailleurs, toute nouvelle formulation ou toute nouvelle utilisation d'un médicament existant bénéficie

³⁸ Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

de 3 ans d'exclusivité supplémentaire. La protection des données bénéficie surtout aux médicaments sans protection par brevet ou à ceux dont le brevet n'a qu'une durée de vie restante limitée. Tel est notamment le cas si les délais du développement d'un médicament sont exceptionnellement longs ou si un brevet a été invalidé.

Ainsi, le développement du Leflunomide (Arava[®]) d'Aventis pour la polyarthrite rhumatoïde s'est étendu sur 17 ans. Sans la protection administrative des données, Aventis n'aurait eu que 3 ans pour récupérer ses investissements³⁹.

Un cas particulier de l'extension de la durée d'exclusivité d'un médicament est celui de son usage chez les enfants. S'agissant d'une population particulièrement sensible aux dosages et aux effets nocifs d'un médicament, la cible thérapeutique des enfants exige une attention particulière. Afin d'encourager la recherche relative à l'usage pédiatrique d'un médicament, le système américain accorde six mois de prorogation du certificat d'extension (équivalent du CPP en Europe) à un laboratoire réalisant des études spécifiques. C'est dans la même intention que la Commission Européenne a adopté en 2004 une nouvelle proposition de règlement⁴⁰ qui visait une prorogation du CCP.

Nécessaires et bénéfiques pour le progrès médical concernant un groupe de patients particulièrement fragiles, les études pédiatriques ont pourtant un impact économique considérable puisqu'ils bloquent les concurrents génériques. Ainsi, pendant la seule période des six mois d'exclusivité supplémentaire accordée au Claritin[®], les revenus de l'antiallergique phare de Schering-Plough aux États-Unis se sont élevés à 975 Md\$.

Si la défense des droits exclusifs sur un médicament est légitime, le recours abusif aux dispositions légales dans le but de préserver un monopole peut nuire aux consommateurs, privés ainsi de produits alternatifs moins chers. La question de la licéité de ces stratégies est souvent portée devant la justice. Il lui revient alors d'en décider au cas par cas, tranchant entre le besoin de protection de la propriété

³⁹ Emmanuel COMBE, Heiner HAUG. Les laboratoires pharmaceutiques face à la concurrence des génériques : quels enjeux pour l'antitrust ? Concurrences. N° 1-2006

⁴⁰ Règlement (CE) N° 1901/2006 du parlement européen et du conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique.

intellectuelle et les intérêts stratégiques des laboratoires innovants, d'une part, et le bien-être des consommateurs dû à une baisse des prix, d'autre part.

2.1.1.4. Actions en justice

Le système de brevet est considéré comme moyen de régulation entre concurrence et efficacité dynamique, en accordant aux innovateurs une protection temporaire face aux imitateurs, avant que l'innovation ne tombe dans le domaine public.

Une fois le brevet accordé, il est légitime que le titulaire s'appuie sur l'atout de propriété intellectuelle pour défendre ses intérêts et faire valoir son droit en cas de litiges avec une partie jugée en infraction par rapport au brevet. Mais dans certains cas, les laboratoires de princeps peuvent envisager d'intenter une action en justice, pas tant pour ce qu'elle peut rapporter, mais plutôt pour le signal qu'elle lance aux fabricants de génériques pour les dissuader d'entrer sur le marché, ou du moins retarder leur accès.

L'intervention des autorités de concurrence et judiciaires dans plusieurs affaires récentes, en particulier aux États-Unis, a permis de mieux préciser les frontières entre la défense légitime du monopole commercial par un innovateur et un usage abusif du système réglementaire portant atteinte à la concurrence.

Aux États-Unis, les laboratoires sont fréquemment soupçonnés d'abuser du recours pour violation du brevet à cause de son caractère suspensif sur la commercialisation des génériques qui peut-être bloquée pendant 30 mois si le laboratoire princeps juge que son brevet a été violé « *30-Month-Stay* ».

En effet, un génériqueur peut déposer une demande d'AMM sous forme de « *Abbreviated New Drug Application* » (ANDA) auprès de la FDA en attestant que la commercialisation de son produit ne viole pas le brevet sur le princeps, soit parce qu'il estime ce brevet invalide, soit parce que l'usage du médicament pour lequel l'approbation est demandée n'est pas couvert par ce brevet⁴¹.

⁴¹ Emmanuel COMBE, Heiner HAUG. Les laboratoires pharmaceutiques face à la concurrence des génériques : quels enjeux pour l'antitrust ? Concurrences. N° 1-2006

Le demandeur d'une ANDA doit notifier au détenteur du brevet sa demande et le laboratoire qui détient le brevet dispose alors de 45 jours pour s'y opposer, en invoquant, le cas échéant, la violation de son brevet. Dans ce cas, en vertu de la loi Hatch-Waxman, aucun générique ne peut être commercialisé pendant une période de 30 mois, ou jusqu'à ce qu'un tribunal lève la suspension des procédures d'approbation, en jugeant par exemple que le brevet est effectivement invalide ou non enfreint.

On peut prendre le cas du Buspar[®] (buspirone) de Bristol-Myers Squibb (BMS) comme exemple, un anxiolytique dont le brevet est arrivé à expiration le 22 novembre 2000 aux Etats-Unis. Le génériqueur américain Mylan a déposé une ANDA et obtenu une autorisation de commercialisation par le FDA à partir du 23 novembre 2000. L'anecdote veut d'ailleurs que Mylan ait chargé des camions pour commencer à expédier les boîtes de son générique dès minuit le 23 Novembre 2000⁴².

BMS a donc riposté en déposant une demande auprès de la FDA afin d'inscrire un brevet couvrant les métabolites actifs du buspirone (patent 365) sur « l'orange book ». Ce brevet a été octroyé par l'office américain des brevets (PTO) la veille de l'échéance du brevet princeps c'est-à-dire le 21 novembre 2000⁴³. Le laboratoire princeps a aussitôt déclenché un procès en contrefaçon qui a entraîné la suspension de toute approbation d'ANDA par la FDA, ce qui a conduit à une suspension de commercialisation de 30 mois.

En jugeant que son ANDA n'était pas concerné par le brevet secondaire déposé, Mylan a porté plainte à son tour contre BMS et la FDA devant le tribunal du *District of Columbia*, lequel a décidé le 31 mars 2001 que l'ANDA de Mylan devait être approuvée par la FDA et que le nouveau brevet devait être délisté.

Il a été conclu par les juges que le but d'une telle action visait essentiellement à empêcher l'accès des consommateurs aux médicaments génériques moins chers et

⁴² Emmanuel COMBE, Heiner HAUG. Les laboratoires pharmaceutiques face à la concurrence des génériques : quels enjeux pour l'antitrust ? Concurrences. N° 1-2006

⁴³ <https://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/cases/2003/03/bristolmyersanalysis.htm>

qu'aucun tribunal n'a maintenu la validité d'un brevet basé sur l'usage des métabolites auparavant. BMS a même été condamné à verser aux plaignants des sommes importantes pour compenser les pertes financières subies du fait du retard de la mise sur le marché.

Le recours abusif à cette méthode a poussé le législateur à promulguer une loi en 2003 pour mettre fin à cette pratique. Le recours à la période de 30 mois de suspension n'est désormais possible qu'une seule fois par médicament.

En Europe, il n'existe pas de période suspensive de 30 mois comme dans le cas américain mais force est de constater, ces dernières années, l'augmentation constante du nombre de recours en justice initié essentiellement par les laboratoires princeps à l'encontre des génériqueurs. Dans le rapport d'enquête sectorielle sur le secteur pharmaceutique, on a recensé pas moins de 1300 actions judiciaires et différends relatifs aux brevets en liaison avec le lancement de médicaments génériques entre 2000 à 2007. Ce nombre de litige a été multiplié par 4 durant cette même période⁴⁴.

La durée des procédures judiciaires varie considérablement d'un état membre à un autre et peut aller jusqu'à 4 ans pour avoir un avis de première instance via la procédure d'opposition de l'EPO. Si la décision fait l'objet d'un recours, 3 ans en moyenne vont encore s'écouler avant d'obtenir une décision finale. Pendant toute la procédure, les fabricants de génériques sont incapables de clarifier l'état de la situation en matière de brevet pour un produit générique potentiel. Durant cette période, l'initiative des laboratoires princeps pour régler les différends est limitée vu que le statu quo leur est favorable et peut retarder l'arrivée des génériqueurs sur le marché⁴⁵.

⁴⁴ Communications de la commission .Synthèse du rapport d'enquête sur le secteur pharmaceutique.2009
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2009:0351:FIN:FR:HTML>

⁴⁵ Kristof Roox. Patent-related Barriers to Market Entry for Generic Medicines in the European Union. European Generic Medicines Association. May 2008.

Plusieurs mesures ont été prises pour limiter ce genre de pratiques. A l'avenir, et même si le caractère suspensif du recours est maintenu, les sanctions financières désormais imposées en cas de recours abusif vont sans doute décourager ce type de stratégie.

2.1.2. Diversification de gamme (stratégies réglementaires)

La diversification de gamme est une stratégie de différenciation horizontale qui permet d'offrir aux patients un grand choix de formes et de présentations différentes d'une même molécule. Ces modifications introduites sur les médicaments déjà existants offre aux laboratoires la possibilité de déposer de nouveaux brevets et d'étendre ainsi la protection de leurs produits. Grâce à un appui promotionnel, une part des marchés généricables va donc être déplacée vers un segment protégé non accessible au génériqueurs. Cette stratégie a fait l'objet d'une étude empirique sur le marché américain. Les résultats indiquent que, juste avant l'expiration du brevet, le nombre de présentations sous lesquelles est vendu un médicament tend à augmenter⁴⁶. De plus, l'intérêt stratégique de la diversification de gamme réside également dans des aspects logistiques tels que les capacités limitées de stockage des pharmaciens qui privilégient la gamme complète d'un médicament de marque au détriment de la garde en dépôt de copies dans la mesure où les génériqueurs ne peuvent pas commercialiser toutes les présentations disponibles d'un médicament princeps.

⁴⁶ Ellison et Fisher Ellison. Strategic Entry deterrence and the behavior of pharmaceutical incumbents prior to patent expiration, document de recherche, MIT.2000

2.1.2.1. Nouvelle forme galénique

La modification de la formulation galénique peut être considérée comme une innovation qui permet d'étendre la protection d'un médicament commercialisé avec succès par le biais de brevets supplémentaires.

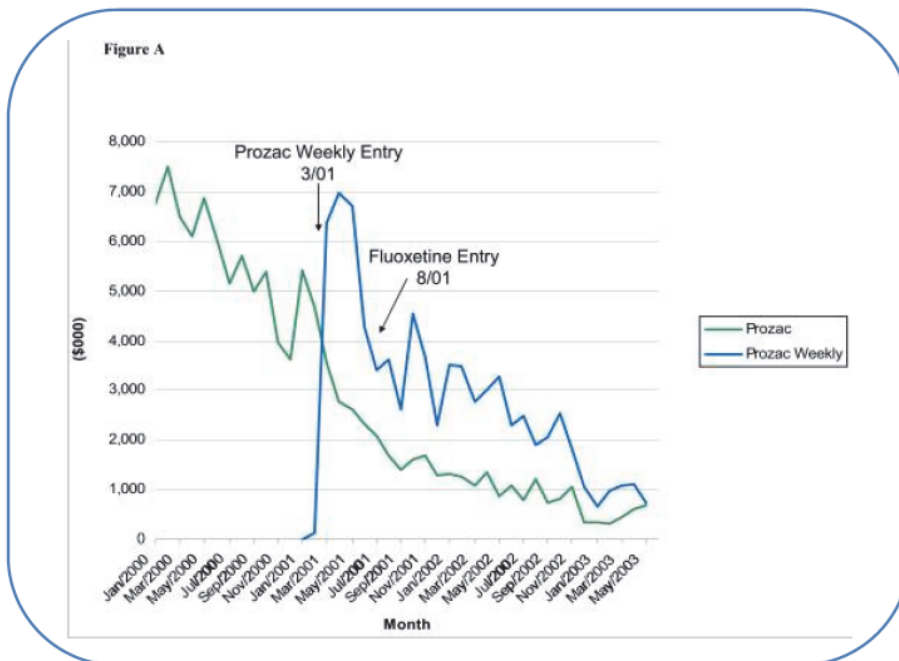
Le développement est axé essentiellement sur l'amélioration de l'observance du traitement par le patient grâce à un dosage réduit, ou des résultats thérapeutiques plus favorables avec moins d'effets indésirables. Cette nouvelle présentation est particulièrement avantageuse pour la défense contre les médicaments génériques et la sécurisation des parts de marché grâce à l'extension de la protection.

Ces «nouveaux» produits ont souvent l'avantage d'avoir un profil de sécurité bien établi après quelques années de mise sur le marché. Par conséquent, l'obtention de l'approbation des autorités sera moins contraignante⁴⁷. Peu avant l'expiration du brevet, les laboratoires réduisent considérablement leur dépenses de promotion de la molécule initiale et misent le tout sur les nouveautés afin qu'elles supplantent cette dernière dans les prescriptions ou les habitudes de consommation.

C'est l'exemple du laboratoire Lilly qui face à l'expiration du brevet de son antidépresseur vedette Prozac[®], a sollicité et obtenu une protection par brevet ainsi que l'approbation de la FDA, d'une nouvelle formulation à prise hebdomadaire appelée Prozac[®] *Weekly*. Les dépenses relatives à la promotion du Prozac[®] ont chuté de 50% entre janvier 2000 et janvier 2001 pour laisser place à la nouvelle présentation pour laquelle pas moins de 8 Millions de dollars ont été déboursés en l'espace de seulement 3 mois⁴⁸.

⁴⁷ W. Murray Spruill, Michelle L. Cunningham. Strategies for Extending the Life of Patents. BIOPHARM INTERNATIONAL, March 2005

⁴⁸ Huskamp HA, Donohue JM, Koss C, Berndt ER, Frank RG. Generic entry, reformulations and promotion of SSRIs in the US. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26(7):603-16.



Dépenses promotionnelles Prozac® - Prozac® Weekly

Une stratégie d'amélioration du conditionnement a aidé Astellas Pharma à lutter contre la concurrence générique de Baxter pour son produit cardiovasculaire Adenocard®. Du troisième au quatrième trimestre 2003, Astellas a réussi à décaler 90% de son volume unitaire d'Adenocard® d'un flacon standard vers une seringue pré-remplie protégée par un brevet. Au premier trimestre 2004, après l'entrée de trois concurrents génériques sur le marché, Astellas était capable de maintenir plus de 50% de la part en volume pour Adenocard® à 20 \$ par unité. Au premier trimestre 2005, Astellas a toujours maintenu 38% de parts de marché en unités par rapport aux ampoules standard⁴⁹.

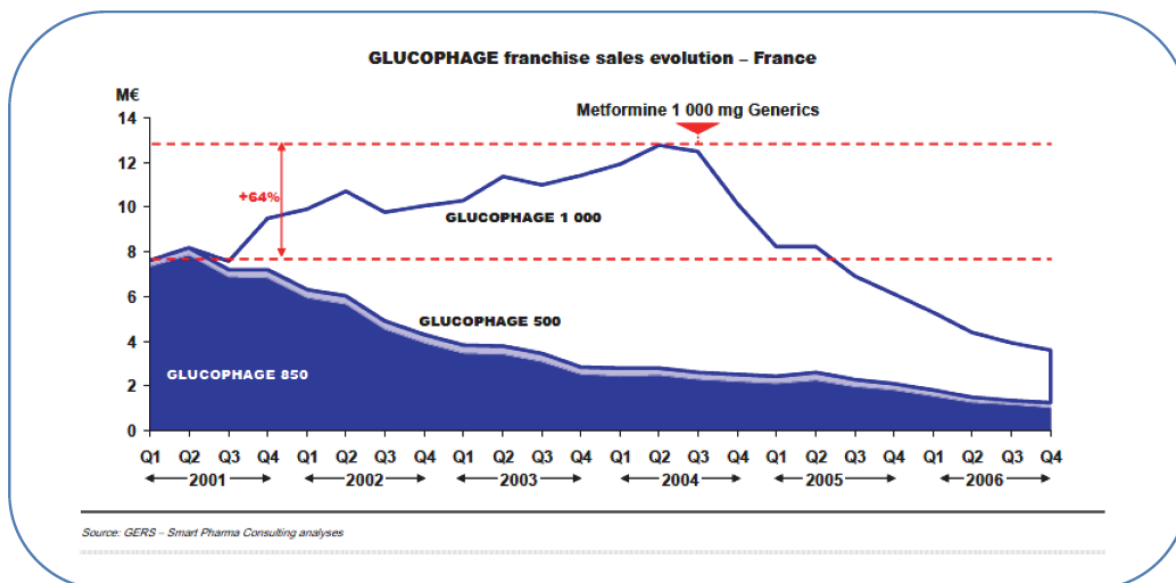
La stratégie d'introduire un nouveau dosage d'une molécule existante peut également jouer en faveur des laboratoires princeps car cela permet de monopoliser

⁴⁹ A prescription for future success. Med Ad News, February 2006, vol.25 no.2.
<http://www.pharmalive.com/prescription-future-success>

momentanément une part de marché qui ne sera pas accessible aux génériques avant que les dossiers d'enregistrement du nouveau dosage soient introduits par les génériques et approuvés par les autorités.

Le lancement d'un nouveau dosage du Glucophage® 1000 mg par les laboratoires Merk-Lipha santé a permis d'augmenter les ventes de la metformine de 64 % avant que les génériques n'arrivent sur le marché⁵⁰.

Cette stratégie a permis au laboratoire de réaliser un bon chiffre d'affaires avec peu d'investissements comme nous pouvons le constater sur le graphe ci-dessous.



Évolution des ventes de Glucophage® en France entre 2001 et 2006

⁵⁰ The French Retail Generics Market- Are generics defense strategy effective?- Smart Pharma Consulting - January 2010- discussion document

2.1.2.2. Nouvelle indication

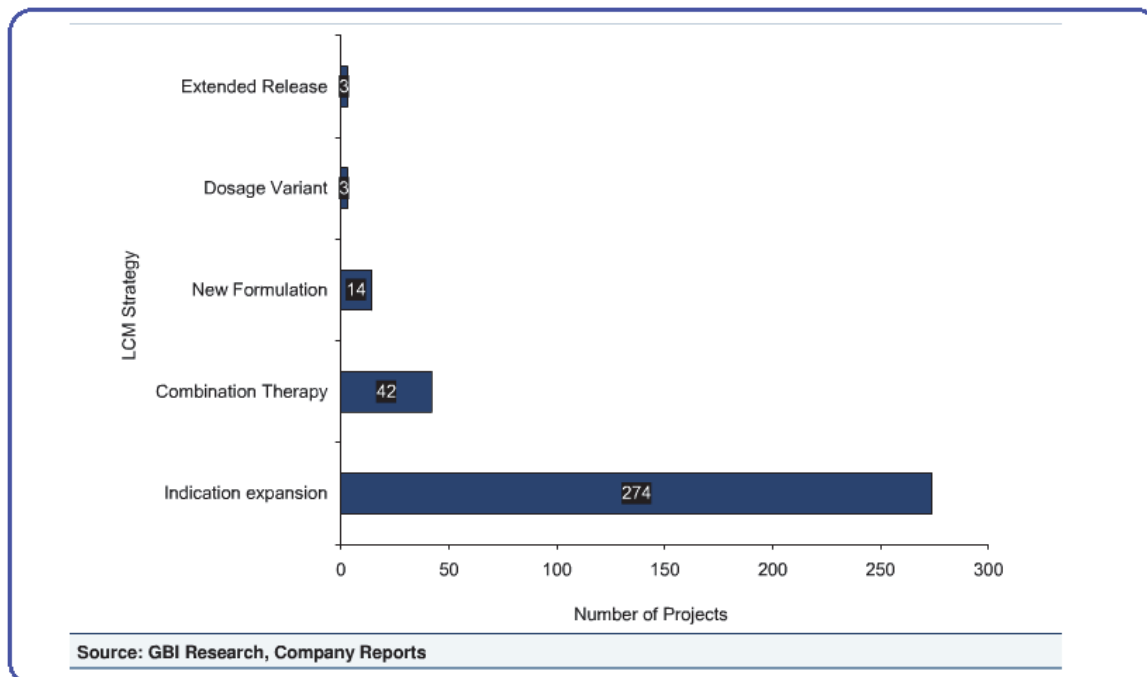
L'extension d'indication est considérée comme l'une des stratégies les plus utilisées dans la gestion du cycle de vie d'un médicament.

Sa popularité est due à son potentiel à élargir la population ciblée par le traitement tout en ayant une exclusivité supplémentaire d'un an. Cette protection est accordée par les autorités en Europe, en application de l'article 14 du règlement (CE) n°726/2004 : « *Les médicaments à usage humain bénéficient (...) d'une période de protection des données d'une durée de huit ans et d'une période de protection de la mise sur le marché d'une durée de dix ans portée à onze ans au maximum si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché obtient pendant les huit premières années de la dite période de dix ans une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles qui sont jugées, lors de l'évaluation scientifique conduite en vue de leur autorisation, apporter un bénéfice clinique important par rapport aux thérapies existantes* ».

Aux États-Unis, toute nouvelle utilisation d'un médicament existant bénéficie d'une exclusivité de trois ans.

Une étude menée sur 20 laboratoires pharmaceutiques a démontré que l'extension d'indication représente environ 80 % des activités liées à la gestion du cycle de vie d'un médicament⁵¹.

⁵¹ Big Pharma's Key Lifecycle Management Strategies - Maximizing the Market Potential. GBI Research. February 2010.



Activités de gestion du cycle de vie des médicaments dans 20 laboratoires

Les laboratoires commencent généralement l'exploration de plusieurs indications lors des phases de développement en se basant sur les données relatives à la classe thérapeutique, le mécanisme d'action et l'applicabilité de la molécule dans différents états pathologiques.

Une fois que les opportunités sont définies par priorité, le laboratoire choisit souvent de lancer les études pour l'indication dans laquelle la molécule offrirait le plus d'avantages avec une probabilité de succès et un délai plus court pour la commercialisation. Après la mise sur le marché du produit, le processus se poursuit généralement durant la période de post-commercialisation, et le laboratoire reprend l'exploration des indications déjà identifiées afin de mener les études nécessaires et d'étendre l'utilisation de la molécule vers d'autres aires thérapeutiques⁵².

Comme pour la procédure de demande d'AMM d'un nouveau médicament, le laboratoire doit déposer un dossier auprès des autorités compétentes.

⁵² Ashwin Dandeker. End of lifecycle strategies .PM360 the full Spectrum of Product Management. August 2008

Ce dernier doit contenir des données qui apportent la preuve de l'efficacité et de la sécurité du médicament dans cette indication lors des essais cliniques.

Tel a été le cas du laboratoire Janssen-Cilag qui a obtenu en janvier 2013 l'approbation de l'extension d'indication de son anticancéreux ZYTIGA[®] (acétate d'abiratéron). Ce médicament initialement mis sur le marché en 2011 était indiqué, en association avec la prednisone ou la prednisolone, dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

L'indication a été élargie pour couvrir, en plus, le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez les hommes adultes qui sont asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après l'échec d'un traitement de suppression androgénique et chez qui la chimiothérapie n'est pas encore indiquée sur le plan clinique⁵³.

⁵³ HAS. Avis de la commission de la transparence du 29 février 2012
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/zytiga_29022012_ct11654.pdf

2.1.2.3. Lancement de médicaments de deuxième génération

Le médicament de « seconde génération » ou « mee-too » consiste en une modification mineure de molécule originale tout en restant dans la même classe thérapeutique : il peut s'agir d'isomères, de métabolites actifs ou autres dérivés de la molécule mère. Dans certains cas, le nouveau produit présente une plus grande efficacité ou une meilleure tolérance, rendant le produit original « obsolète ». N'ayant pas le statut d'un générique, l'octroi d'AMM pour ces médicaments est conditionné par le dépôt d'un dossier complet auprès des autorités. Le prix sera également revu par les organismes de régulation du prix. Ce dernier est généralement inférieur à celui de la molécule originale. Ceci donne un argument supplémentaire au laboratoire pour promouvoir leur prescription et barrer la route aux génériques, en empêchant toute forme de substitution.

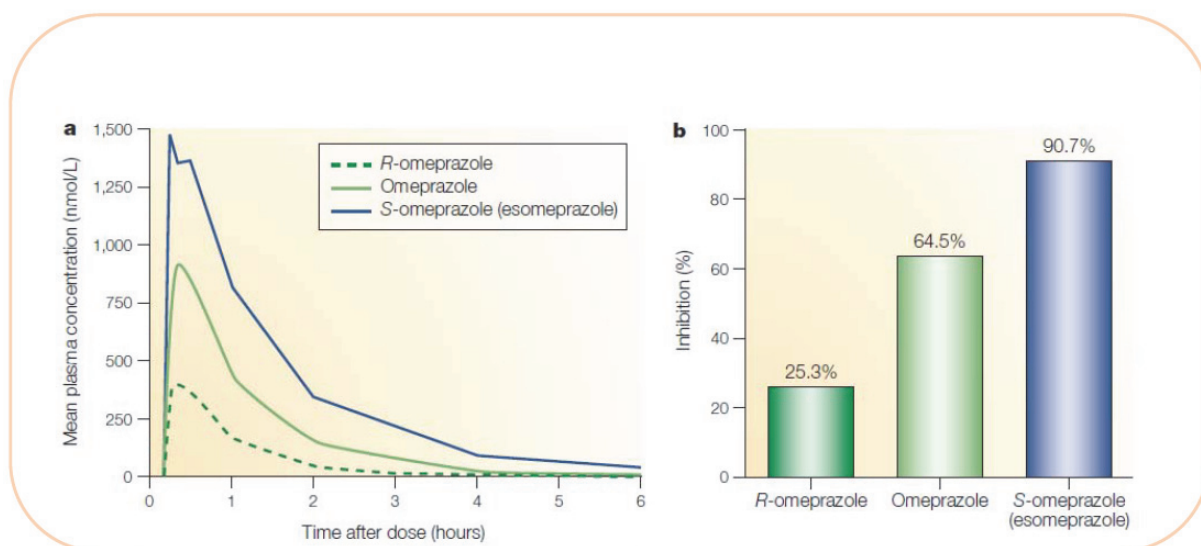
Cette stratégie de différenciation verticale conduit à une migration progressive de la demande vers le produit de seconde génération et réduit, de ce fait, la taille du marché du médicament initial sur lequel évoluent les génériqueurs. De surcroît, si les médecins prescrivent le nouveau médicament, la substitution générique devient quasiment impossible parce que celle-ci ne peut se réaliser que pour une même molécule. En règle générale, un produit de seconde génération est mis sur le marché bien avant l'arrivée des génériques, laissant le temps aux laboratoires de faire valoir ses avantages chez les médecins.

AstraZeneca a développé cette stratégie autour de son antiulcéreux Mopral® (oméprazole). Le médicament le plus vendu et le plus remboursé en 2003 est tombé dans le domaine public en mai 2004 en France. Désormais l'oméprazole est commercialisé sous plus d'une vingtaine de marques différentes en France par les fabricants de génériques. Depuis 2004, les génériques se substituent progressivement au Mopral®. Le marché (Mopral® + génériques) continue de croître en volume mais a perdu près de la moitié de sa valeur en 4 ans. Anticipant la chute attendue de la recette du Mopral®, AstraZeneca a commercialisé un «me-too» de ce

dernier en 2002 : l'ésoméprazole, molécule commercialisée sous le nom d'Inexium[®], un isomère de l'oméprazole⁵⁴.

Le traitement par l'oméprazole a démontré une variabilité interindividuelle des propriétés pharmacocinétiques ainsi qu'une différence d'effet sur la sécrétion d'acide chez certains patients qui nécessitaient une augmentation de la dose pour une efficacité optimale. Astra Zeneca a donc poursuivi ses recherches sur la molécule d'oméprazole afin d'optimiser ses propriétés et d'augmenter sa biodisponibilité.

À l'issu d'un long programme de recherche, seul l'énantiomère « S » a été identifié comme molécule ayant des effets supérieurs à ceux de l'oméprazole sous forme de mélange racémique⁵⁵.



Effets d'un mélange racémique de l'oméprazole et de ses énantiomères isolés

Une demande d'AMM a été soumise suite à ces études et l'autorisation en France a été octroyée en 2001.

L'Inexium[®] a ensuite obtenu, en 2002, un taux de remboursement de 65 % (même efficacité médicale que le Mopral, donc même taux de remboursement) et une ASMR de niveau IV (faible amélioration du service médical rendu). Son prix a été fixé par le

⁵⁴ Guillaume Gilquin, Benjamin Guédou. L'industrie pharmaceutique s'adapte à la hausse du coût de développement des médicaments.2008. Première partie - Article 5.

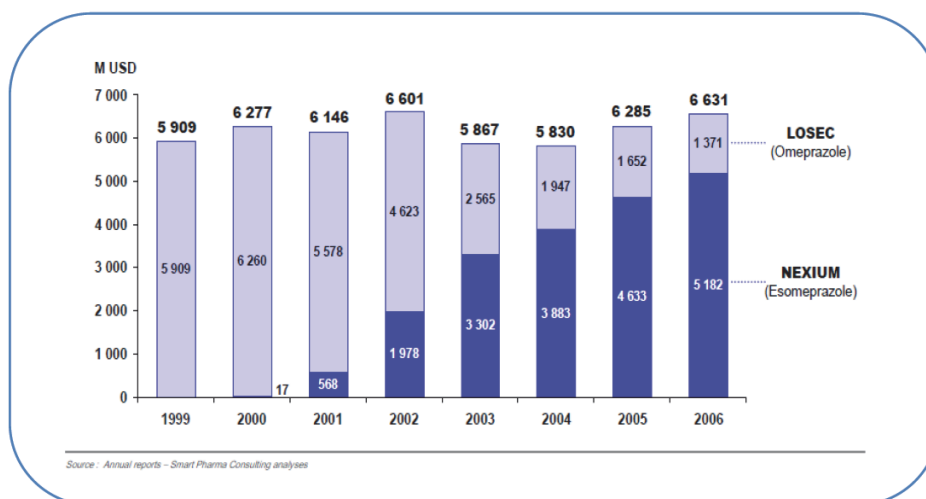
⁵⁵ Lars Olbe, Enar Carlsson, Per Lindberg. A proton -pump inhibitor expedition. The case histories of omeprazole and esomeprazole. Nature reviews-Drug discovery. February 2003 Volume 2

Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) en prenant la moyenne pondérée entre le prix du Mopral[®] et le prix du médicament générique⁵⁶. Ainsi, pendant que le prix de l'oméprazole passait de 30,3 euros en moyenne par boîte en 2003 à 13.96 euros en 2009 (soit une baisse de 54%) grâce aux médicaments génériques, le coût d'une boîte de traitement était environ du double pour l'Inexium[®].

Toutefois, dans un tel cas, la conversion des médecins et de leurs patients d'un produit avec une efficacité connue vers une nouvelle spécialité, même si la substance active est très similaire, exige des essais cliniques lourds et des investissements importants en marketing. Le taux de conversion réalisé est également fortement dépendant des avantages cliniques de la nouvelle molécule (efficacité, acceptabilité, et commodité), telle que perçue par les médecins et, dans une moindre mesure, par les patients.

Pour réussir le switch de la prescription du Mopral[®] vers l'Inexium[®], le laboratoire a déployé de gros moyens en misant sur un programme ambitieux d'essais cliniques à grand échelle comprenant 73000 patients dans 60 pays différents⁵⁷.

En 2006, l'Inexium[®] a réalisé un CA mondial de 5,2 Md\$ ce qui a permis à AstraZeneca d'atténuer l'impact de la fin du brevet du Mopral[®].



Évolution des ventes mondiales Mopral[®]-Inexium[®] (Nexium[®] aux États-Unis)

⁵⁶ Guillaume Gilquin, Benjamin Guédou. L'industrie pharmaceutique s'adapte à la hausse du coût de développement des médicaments. 2008. Première partie - Article 5.

⁵⁷ Smart Pharma consult publications. The end of the back-up brands? October 2005. <http://www.smart-pharma.com/publications/>

Un autre moyen de diversification verticale consiste à combiner deux molécules approuvées au sein d'une même présentation qui sera ensuite commercialisé comme un nouveau produit bénéficiant d'une protection supplémentaire. Cette stratégie a été adoptée par GSK pour son portefeuille de produits anti-VIH. Pour étendre l'exclusivité du Retrovir[®] (AZT) au-delà des termes de brevets de base qui arrivaient à échéance en 2005, le laboratoire a développé des combinaisons de l'AZT avec deux de ses molécules anti-VIH pour créer deux produits. Le premier est une combinaison de l'AZT avec la lamivudine commercialisé sous le nom de Combivir[®] et le deuxième est une association de l'AZT, lamiduvine et l'abacavir appelé Trisivir[®]. Combivir[®] et Trisivir[®] ont généré ensemble plus de 1 Md\$ de ventes en 2003⁵⁸.

L'effet sur le bien-être économique de cette stratégie apparaît ambigu : d'un côté, si les médicaments de seconde génération ne possèdent pas la même portée thérapeutique qu'une nouvelle molécule, ils apportent néanmoins une amélioration qualitative pour les patients ; de l'autre, ils limitent la concurrence par les prix, en cantonnant les génériqueurs au marché de première génération.

⁵⁸ Himanshu Gupta, Suresh Kumar, Saroj Kumar Roy, and R.S.Gaud. Patent protection strategies. J Pharm Bioallied Sci. 2010 Jan-Mar; 2(1): 2–7 . <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3146086/>

2.1.3. Le switch Rx-to-OTC

Portant sur le canal de distribution d'un médicament, le switch « *Rx-to-OTC* » est une stratégie définie comme le transfert volontaire de statut d'un médicament à prescription médicale obligatoire (Rx) à celui de médicament à prescription facultative (OTC) ou en vente libre. Ceci répond parfaitement aux évolutions du comportement des patients qui, d'une part, souhaitent un accès facile à des produits efficaces et, d'autre part, ont une connaissance croissante des médicaments qui leur permet de faire leur choix sans obligation d'un avis médical.

L'octroi d'un statut OTC va être accompagné d'une nouvelle décision sur les prix dépendante du marché sur lequel évolue le produit. Le marché OTC étant moins régulé, les prix fixés sont généralement plus élevés étant donné que c'est le patient qui paie la totalité du prix. L'innovateur s'appuie alors sur la notoriété de sa marque connue auprès des consommateurs pour sécuriser ses parts de marché⁵⁹.

La réglementation européenne favorise cette stratégie en accordant un an de protection supplémentaire pour les produits que les laboratoires décident de passer en OTC. Cette protection reste conditionnée par la présence de données précliniques et cliniques jugées significatives. En effet, la directive 2004/27/CE modifiant la directive 2001/83/CE, définit le cadre d'une protection des données suite à un switch :

Article 74 bis : « Lorsqu'une modification de la classification d'un médicament a été autorisée sur la base d'essais précliniques ou cliniques significatifs, l'autorité compétente ne se réfère pas aux résultats de ces essais lors de l'examen d'une demande émanant d'un autre demandeur ou titulaire d'une autorisation de mise sur le marché en vue de modifier la classification de la même substance pendant une période d'un an après l'autorisation de la première modification ».

Cette protection concerne uniquement les données supplémentaires fournies par le demandeur dans le cadre du switch.

⁵⁹ Philippe Abecassis et Nathalie Coutinet. Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des firmes pharmaceutiques. Revue Horizons stratégiques n° 7 – Janvier-Mars 2008

Dans ce cadre, et afin de mieux capitaliser les bénéfices de la protection, la période la plus appropriée pour lancer un switch est l'année précédant l'expiration du brevet du médicament de prescription.

C'est bien l'argument qui a prévalu lors du switch du Pantozol[®], un inhibiteur de la pompe à protons, vers Pantozol control[®] des laboratoires Nycomed. La demande d'AMM a été introduite en 2008 auprès de l'EMA moins d'un an avant l'expiration du brevet sur la molécule du pantoprazole.

Le dossier d'AMM soumis aux autorités comportait 17 études cliniques parmi lesquelles six ont fait l'objet d'une demande d'exclusivité d'un an sous l'article 74b de la directive 2004/27/CE. Cette dernière a été rejetée par le CHMP qui a jugé que l'indication revendiquée pour le Pantozol Control[®] peut être déduite de toutes les études présentées et non seulement des 6 études sur lesquelles porte la demande d'exclusivité⁶⁰.

La politique du switch ne représente donc pas en soi une stratégie très efficace, d'autant que les génériques sont également présents sur le marché OTC très rapidement. Cependant, le principal atout réside dans la possibilité pour le laboratoire de communiquer auprès du public sur la marque d'origine avec une politique commerciale attractive et par conséquent, de pouvoir capitaliser sur l'héritage de son statut de produit de prescription. Si Maalox Moux d'estomac[®] est parvenu à se hisser à la 12ème place des marques OTC les plus vendues en France, il lui aura quand même fallu 5 ans pour retrouver son niveau de chiffre d'affaires antérieur à son passage en OTC. En revanche, les profits dégagés sont bien inférieurs. Cette baisse de vente s'explique par le fait que la marque devient non remboursable, alors qu'il peut exister des alternatives thérapeutiques encore remboursables que les patients préféreront se faire prescrire par leur médecin⁶¹. Le succès du switch nécessite également des compétences et une expérience sur le

⁶⁰ Assessment Report for Pantozol Control
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001013/WC500038582.pdf

⁶¹ Le switch, solution ou danger. pharmaceutiques-novembre 2006.
http://www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq141_49_dossier.pdf

terrain qui peuvent être différentes de celles déjà employées dans le segment des princeps et des génériques.

Enfin, le nombre des molécules candidates pour le switch reste très limité avec des considérations relatives à la sécurité d'utilisation des produits sans avis médical, point sur lequel les autorités de santé peuvent avoir des opinions très différentes d'un pays à l'autre. A titre d'exemple, l'ANSM s'est fermement opposée à la vente libre du Cialis® par Sanofi en 2014. *« Il s'agit là d'un médicament, avec des indications, des contre-indications et des effets secondaires. Aussi n'est-il pas question de donner un feu vert à la demande qui pourrait nous être faite »*, a déclaré le Pr Joseph Emmerich, directeur de la "division cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie" à l'ANSM⁶².

⁶² <http://www.pharmaceutiques.com/phg/rdp/art/189495>

2.1.4. Lancement de son propre générique

Cette stratégie consiste à lancer un générique propre au laboratoire du médicament princeps souvent dans un timing très précis pour contrer l'arrivée des génériqueurs sur leur propre terrain. La mise sur le marché intervient dès lors qu'une menace crédible d'entrée d'un génériqueur indépendant se précise (par exemple, au travers d'une demande d'AMM auprès des autorités compétentes).

Elle se concrétise soit par le lancement du pseudo-générique via une filiale spécialisée comme Sanofi-Aventis avec Winthrop et Servier avec Biogaran, soit par le recours à un tiers (qui peut être d'ailleurs un génériqueur indépendant) via une cession de licence⁶³.

Lancer son propre générique est d'autant plus efficace aux États-Unis où une exclusivité commerciale de 180 jours est accordée par les autorités au premier génériqueur arrivant sur le marché. Cette exclusivité est définie uniquement à l'égard d'autres candidats génériqueurs pour une ANDA ; le laboratoire innovant n'a, quant à lui, pas besoin de déposer une telle demande.

L'affaire du Macrobid[®] aux États-Unis illustre bien cette thèse. Rappelons brièvement les faits : le génériqueur Mylan a été le premier à obtenir en 2004 une ANDA sur le Macrobid[®] au titre du paragraphe IV⁶⁴, bénéficiant ainsi d'une période de 6 mois d'exclusivité commerciale. Cependant, lorsque Mylan a lancé son générique en mars 2004, le laboratoire Procter & Gamble, inventeur du Macrobid[®], a commercialisé le même jour une version générique propre via un accord de licence avec la firme Watson Pharmaceuticals⁶⁵.

Mylan a alors réagi en portant plainte contre la FDA, pour avoir autorisé un autre générique durant la période des 180 jours. La cour a jugé que, sur le plan juridique, la distinction entre concurrents ne dépend pas de la catégorie des produits (soit

⁶³ Emmanuel COMBE, Heiner HAUG. Les laboratoires pharmaceutiques face à la concurrence des génériques : quels enjeux pour l'antitrust ? Concurrences. N° 1-2006

⁶⁴ Cette démarche est dénommée "Paragraph IV filing", l'argument de la non violation d'un brevet représentant l'une des quatre procédures possibles pour soumettre une ANDA

⁶⁵ Emmanuel Combe, Heiner Haug. La guerre entre génériqueurs et laboratoires : quelques nouvelles du front. Concurrences – mise à jour de l'étude N1-2006

générique, soit princeps), mais bien plutôt de l'identité des compétiteurs (soit détenteur du brevet, soit candidat pour une ANDA).

En conséquence, l'exclusivité temporaire dont jouit Mylan est valable seulement vis-à-vis d'autres génériqueurs, et non vis-à-vis de Procter & Gamble et de son licencié Watson.

L'impact du pseudo-générique sur la concurrence a fait l'objet d'une étude empirique publiée en 2006 par le syndicat américain de l'industrie générique (GPhA). Les résultats de cette étude indiquent que la présence d'un générique propre pendant la période d'exclusivité de 180 jours crée une concurrence intrinsèque qui conduit à une baisse de prix plus forte comparée à un marché où l'exclusivité est réservée à un seul générique. Si le gain à court terme revient au patient avec des prix bas, l'introduction des génériques propres peut diminuer l'incitation des génériqueurs à contester le brevet du médicament de marque ce qui risque de se traduire par un maintien d'un prix élevé plus longtemps et ce notamment sur des marchés de petite taille⁶⁶.

Si en Europe le problème ne se pose pas en ces termes - l'exclusivité pour le premier génériqueur n'existant pas - la commercialisation d'un générique propre constitue néanmoins une pratique courante et stratégique pour les laboratoires, face à l'expiration de leurs brevets.

Avec une présence sur les deux plans, cette stratégie reste assez rentable. La commercialisation du princeps a toujours lieu alors que la version générique sert à récupérer les parts de marché perdues suite à l'entrée d'autres génériques concurrents. De plus, la présence d'un générique avant l'expiration du brevet joue un rôle dissuasif contre les concurrents qui s'apprêtent à lancer leurs propres génériques.

Nous prenons ici l'exemple de Sanofi qui a décidé de lancer en France son propre générique de son anticoagulant vedette Plavix® avec lequel il a engrangé en 2008

⁶⁶ Emmanuel Combe, Heiner Haug. La guerre entre génériqueurs et laboratoires : quelques nouvelles du front. Concurrences – mise à jour de l'étude N1-2006

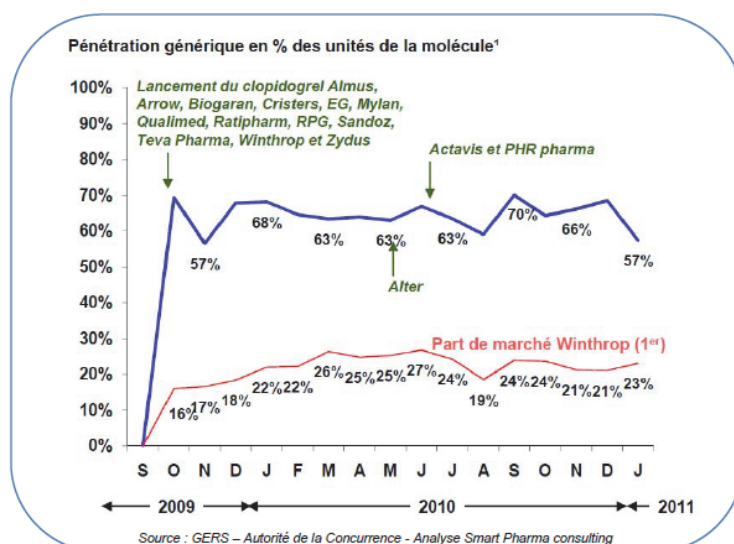
un chiffre d'affaires mondial de 2,6 milliards d'euros. En France, c'était en 2008 le médicament le plus coûteux pour la sécurité sociale, avec plus de 450 millions d'euros de remboursements en 2008.

Sanofi a mis en valeur, pour se différencier clairement des génériques concurrents, l'absence de différence de son autogénérique avec Plavix®.

En effet, les formes chimiques commercialisées par les génériqueurs (bésilate et chlorhydrates) sont différentes de celles du princeps Plavix® et de son propre générique (hydrogénate sulfate) commercialisé par Winthrop. Les génériqueurs ont ainsi pu, dès 2009, concurrencer le produit original dont le sel est protégé jusqu'à 2013.

Le Syndrome Coronaire Aigu (SCA), une des indications de Plavix® et de son « auto-générique », est protégée jusqu'en février 2017 lorsque la molécule est prescrite avec de l'acide acétylsalicylique (Aspirine). Winthrop est ainsi le seul génériqueur à commercialiser une version générique possédant l'ensemble des indications de Plavix® car il a été enregistré à partir du même dossier d'AMM.

L'impact de ces différences sur la limitation de la pénétration des génériques a été modéré puisque le taux de pénétration moyen des génériques de Plavix au cours de la première année a atteint 65%.



Pourcentage de pénétration des génériques du Plavix®

Sanofi a mis tout en œuvre dans sa stratégie de communication afin de consolider la position de générique Clopidogrel Winthrop®, notamment par la mention « il a tout de l'original », à savoir l'identité de sel et l'homogénéité des indications thérapeutiques par rapport au princeps.

Le principal défi de cette approche est de veiller à ce que la valeur commerciale optimale soit atteinte puisque la perception de la valeur de la marque pourrait être abaissée si cette dernière est combinée à une gamme de médicaments génériques.

2.1.5. Accord avec les génériqueurs

D'autres laboratoires ont opté pour une manière indirecte de concurrence. Pour se faire, ces derniers pactisent avec les génériqueurs en leur accordant des AMM bis de leurs produits princeps ou en cédant des licences commerciales.

Le laboratoire Lilly a ainsi passé un accord en 2001 avec RPG (filiale du groupe Aventis) concernant son antidépresseur Prozac[®] (fluoxétine). La même année GlaxoSmithKline (GSK) a adopté une stratégie identique en accordant une version générique de son antibiotique Augmentin[®] (amoxiclav) aux laboratoires RPG et Biogaran (filiale du groupe Servier) puis, l'année suivante, à GNR (filiale de Novartis)⁶⁷.

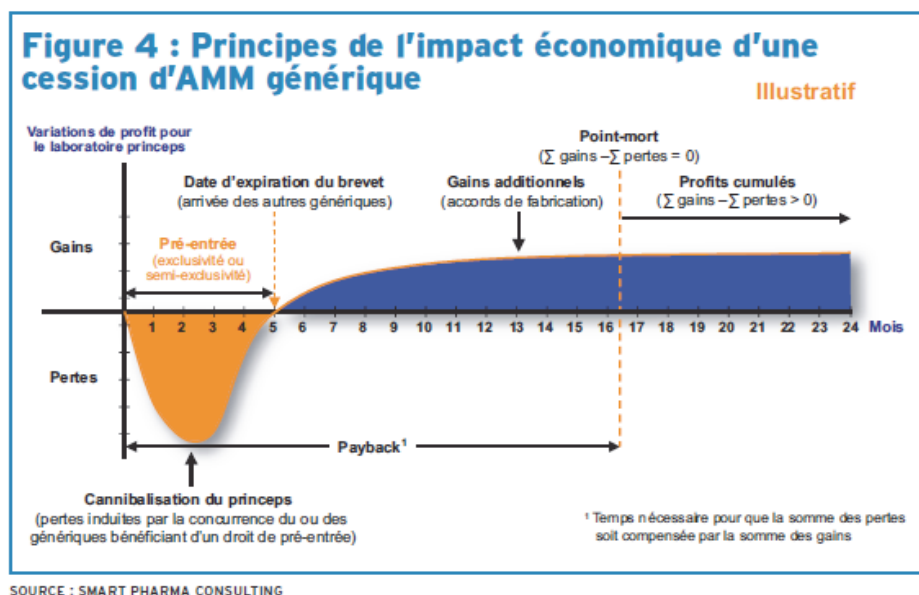
L'intérêt de tels accords pour les deux parties en présence repose sur les éléments suivants : le génériqueur bénéficie en règle générale d'un droit de pré-entrée l'autorisant à commercialiser son générique entre 1 et 5 mois avant l'expiration du brevet du princeps. Cette période d'exclusivité ou de semi-exclusivité, si plusieurs licences ont été accordées, lui confère un avantage vis-à-vis des autres génériqueurs qui ne pourront rentrer sur le marché qu'une fois le brevet du princeps tombé dans le domaine public.

En contrepartie, le génériqueur sera lié par un contrat de fabrication l'obligeant à s'approvisionner en principe actif et en produit fini auprès du laboratoire princeps avec qui il a signé un accord de partenariat. Les prix proposés par le laboratoire pour attirer les génériqueurs, les coûts d'achat des produits finis proposés ne diffèrent pas de plus de 10 à 20% par rapports aux prix proposés par les sous-traitants sur le marché.

Ces accords, signés pour une durée de trois à cinq ans, sont généralement renouvelés à condition que le laboratoire princeps accepte de réduire le différentiel de prix qui le sépare de ceux pratiqués sur le marché.

⁶⁷ Jean Michel Peny. Princeps-génériques faut-il pactiser avec l'ennemi ? Pharmaceutique – Janvier 2007

Si pendant la période de pré-entrée le laboratoire princeps subit un manque à gagner du fait de la cannibalisation exercée par le ou les génériques cédés ou licenciés, en revanche, une fois les autres génériqueurs sur le marché, il générera des profits directement liés aux unités vendues à son ou ses partenaires dans le cadre du contrat de fourniture signé (Figure 4).



Au cours des dix dernières années, une douzaine seulement de molécules en France a fait l'objet de tels accords. Au-delà de leur faible inclinaison à collaborer avec « l'ennemi génériqueur », nombre de dirigeants de laboratoires innovants estiment avoir des difficultés à évaluer les bénéfices économiques associés à de telles stratégies. Les cas représentés sur le schéma ci-après permettent d'apporter quelques éléments de réponse⁶⁸.

⁶⁸ Jean Michel Peny. Princeps-génériques faut-il pactiser avec l'ennemi ? Pharmaceutique – Janvier 2007

Figure 5 : Impact économique des cessions d'AMM génériques sur les laboratoires princeps

Etudes de cas	Payback	Marge cumulée ⁽¹⁾ (2001-2005)	Remarques
Prozac (Lilly)	34 mois	0,5 million €	<ul style="list-style-type: none"> AMM générique accordée par Lilly France à RPG (groupe Aventis) Lancement de la fluoxétine RPG en octobre 2001 Arrivée des autres génériques en janvier 2002
Augmentin (GSK)	33 mois	11,0 millions €	<ul style="list-style-type: none"> Pré-entrée de RPG et Biogaran (groupe Servier) en novembre 2001, et de GNR (Novartis) en avril 2002 Arrivée des autres génériques d'Augmentin (amoxiclav) en mars 2003
Stilnox (Sanofi-Aventis)	25 mois	NS ⁽²⁾ après 2 ans	<ul style="list-style-type: none"> Pré-entrée de l'autogénérique de zolpidem par Winthrop (groupe Sanofi-Aventis) en janvier 2004 Expiration du brevet de Stilnox en juin 2004 et entrée des autres génériques sur le marché

(1) Marge brute (prix de vente - coût de fabrication) - (2) Non significatif

SOURCE : SMART PHARMA CONSULTING

Ainsi, la cession d'une AMM bis de Prozac[®] à RPG s'est traduite pour Lilly par un retour sur investissement d'une durée de près de 34 mois et par un profit, exprimé en marge brute, proche de 0,5 million d'euros au bout de 4 ans. Quant aux accords passés par GSK avec RPG, Biogaran et GNR, pour les versions génériques d'Augmentin[®], le « *payback* » est estimé à 33 mois et les profits à 11 millions d'euros. Dans le cas de l'autogénérique zolpidem[®] commercialisé par Winthrop, le manque à gagner induit par la cannibalisation du Stilnox[®] au cours des 5 mois de préentrée accordés par Sanofi-Aventis a été compensé au bout de 2 ans. Les périodes de « *payback* » semblent relativement longues et la variabilité estimée des niveaux de profits dégagés importante.

La revue de ces exemples permet de déterminer les facteurs importants influençant les bénéfices économiques générés par ce type de pratique à savoir :

- La « perméabilité » des molécules aux génériques.
- La durée de la période d'exclusivité accordée.
- La capacité du laboratoire princeps à approvisionner une part élevée des volumes de produits génériques commercialisés, dans le cadre de contrats de fabrication.

En conclusion, la pertinence de cette stratégie serait étroitement liée à la taille du marché des médicaments princeps qui génère un chiffre d'affaire important avec une

érosion importante des ventes dès l'entrée des génériques. Tel a été le cas pour Mopral[®], Zoloft[®], etc.

Les laboratoires princeps doivent donc anticiper la dynamique de pénétration des génériques plusieurs années avant l'expiration du brevet et analyser le bénéfice financier de ce type d'alliance.

2.2. STRATÉGIES GLOBALES

2.2.1. Recentrage et spécialisation

Les transformations de l'organisation industrielle des firmes pharmaceutiques conduisant à un nouveau modèle d'entreprise constituent une réponse adaptative des firmes aux évolutions qu'elles ont subies. Ces compagnies ont donc abandonné la stratégie de diversification au profit d'un recentrage de leur domaine d'expertise sur un nombre réduit d'aires thérapeutiques. Ce changement résulte essentiellement d'un mouvement de désintégrations et de cession de certaines activités par des groupes de taille importante. En 1993, par exemple, le groupe britannique ICI a scindé ses activités entre la chimie (ICI) et la pharmacie (Zeneca). La firme a été ensuite imitée par plusieurs de ses concurrents⁶⁹.

Au début des années 2000, ce processus a conduit à un phénomène de recentrage des activités et à une forte spécialisation des firmes sur certaines classes thérapeutiques ou sur certaines étapes du processus de production, en particulier la recherche et développement. Le laboratoire AstraZeneca illustre bien ce processus. Le groupe s'est recentré sur la santé humaine éthique en désinvestissant ce qui ne faisait plus partie de son cœur de métier (en 1999, cession de la division spécialités ; 2000 et 2001 fusion des activités agrochimiques avec celles de Novartis pour former Syngenta ; 2001, cession des produits anesthésiques dentaires; 2003 vente de Marlow Food)⁷⁰. Le groupe est aujourd'hui spécialisé sur certaines classes thérapeutiques porteuses telles que le cardiovasculaire, le système nerveux central (SNC), la pneumologie et les anticancéreux. La compagnie Lundbeck a, quant à elle, fait du SNC son principal objectif depuis une trentaine d'années en focalisant sa recherche sur la neurologie et la psychiatrie⁷¹.

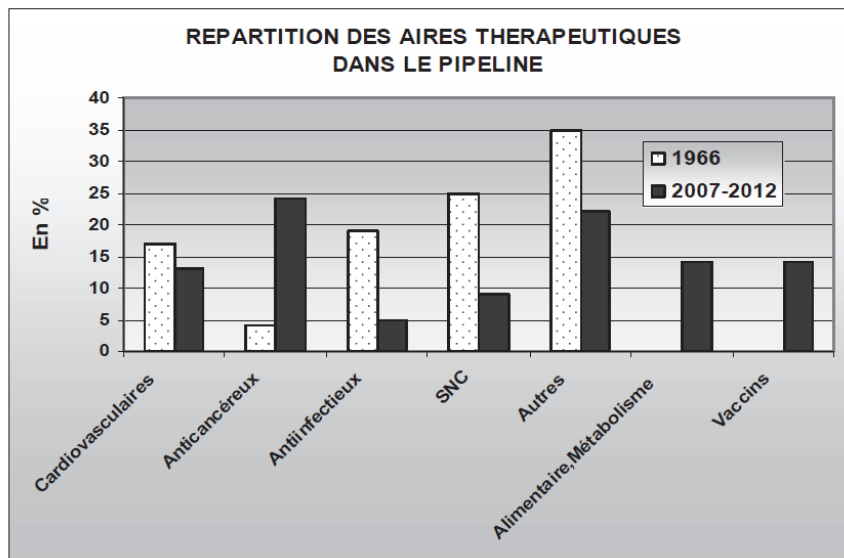
Ces firmes spécialisées adoptent des stratégies de niche : elles choisissent des aires thérapeutiques pour lesquelles il existe un grand nombre de besoins insatisfaits et

⁶⁹ Philippe Abecassis, Nathalie Coutinet. Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des firmes pharmaceutiques. CAIRN.INFO. 2008/1 - n° 7

⁷⁰ Nelly Weinmann. La globalisation des leaders pharmaceutiques. Septembre 2005

⁷¹ <http://www.lundbeck.com/fr/a-propos-de-lundbeck/groupe-lundbeck/notre-histoire>

qui touchent une population importante⁷². Cette volonté s'est traduite par une réorientation des « *pipelines* » vers de aires thérapeutiques qui étaient peu ou pas exploitées comme l'illustre le schéma ci-dessous.



Source : Merrill Lynch. Tufts Center for the study of Drug Development, ML Research

Les prévisions à l'horizon 2012 indiquaient la forte croissance des anticancéreux (24%) qui représentent aujourd'hui la principale cible de la recherche avec plus de 500 molécules en développement d'ici 2016⁷³, en augmentation aussi les maladies du métabolisme (diabète 35%), les maladies cardiovasculaires ont diminué (13 %), bien qu'elles représentent toujours l'une des principales causes de mortalité dans le monde⁷⁴. Cette baisse dans les « *pipelines* » s'explique par l'existence de nombreux médicaments sur le marché, pour apporter une amélioration, les investissements sont devenus longs et très coûteux. Les laboratoires vont ainsi délaisser peu à peu les marchés de masse pour s'orienter vers celui non moins lucratif des spécialités. Progressivement, les laboratoires pharmaceutiques vont ainsi privilégier les produits traitant les pathologies graves, à destination de l'hôpital ou des médecins spécialistes.

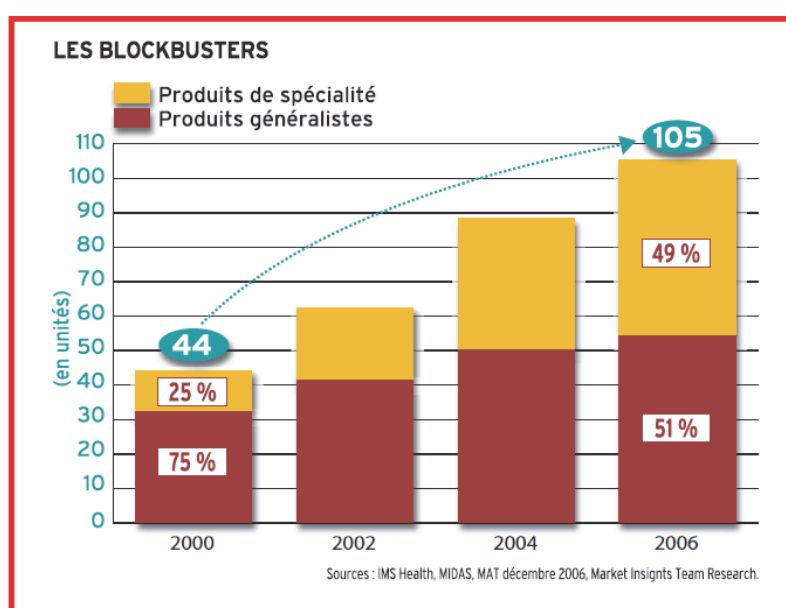
⁷² Nicolas Labadie. L'industrie pharmaceutique mondiale en pleine mutation - Information mensuelle sur les marchés de la bio-santé - N°17 - Août 2008

⁷³ The Global Use of Medicines: Outlook through 2016. Report by the IMS Institute for Healthcare Informatics.p 16. Juillet 2012.

⁷⁴ Nelly Weinmann. R&D des compagnies pharmaceutiques : Ruptures et Mutations. Janvier 2008

On parle désormais de « *blockbusters* de niche ». Si le suisse Roche a très tôt fait le pari des produits de spécialités, à savoir dès le début des années 1990 avec l'acquisition de Genentech, aujourd'hui tous les acteurs de l'industrie pharmaceutique ont suivi le mouvement.

Le déplacement du marché vers les produits de spécialité est bien illustré dans la part prépondérante qu'ils ont pris dans le nombre des « *blockbusters* ». C'est une première en 2006 : sur les produits majeurs lancés sur le marché, 49 % sont désormais des produits de spécialité, essentiellement des anticancéreux et/ou des médicaments issus de la biotechnologie. Leur poids ne cesse d'augmenter puisqu'en 2000, ils ne représentaient que 25 % des « *blockbusters* »⁷⁵.



Les produits innovants font aujourd'hui la différence dans un marché en moindre croissance et constituent le seul moyen pour obtenir un prix adéquat par les autorités sanitaires⁷⁶ en apportant des traitements à des pathologies qui n'ont pas encore reçu de thérapies satisfaisantes. Les nouvelles approches dans la recherche sont donc privilégiées et le premier sur le marché dans une classe de médicaments sera «price

75 Juliette Padirac. intelligence 360 quatre clefs pour le futur de la big pharma. Pharmaceutiques Mai 2007

76 Notion de Service Médical Rendu SMR.

maker»⁷⁷. Roche a été le premier dans les anticorps monoclonaux, le ticket d'entrée est devenu très cher pour les nouveaux entrants.

Cette activité de recentrage et de spécialisation se traduit inévitablement par une réorganisation de la R&D de l'entreprise allant vers un modèle plus performant avec une réduction importante de coûts.

77 « Price maker » : Faiseur de prix créé par une situation de monopole

2.2.2. Nouveau modèle de R&D

Face à des dépenses qui ne cessent d'augmenter et à une baisse de productivité de la R&D, les laboratoires pharmaceutiques essaient d'élaborer une organisation pertinente qui permettrait à leur recherche d'être plus performante en augmentant le nombre de molécules effectivement mises sur le marché et donc, en diminuant leur taux d'attrition.

L'objectif de cette réorganisation est l'instauration d'unités indépendantes beaucoup plus réactives ; à l'instar finalement des sociétés de biotechnologies. Le britannique GlaxoSmithKline (GSK) a ainsi réorganisé sa recherche en 9 centres d'excellence, chacun spécialisé sur une aire thérapeutique. Ils fonctionnent de manière autonome et sont en concurrence les uns avec les autres sur les budgets⁷⁸. Le résultat a été l'augmentation du nombre de molécules en début de phase de R&D. En 2001, le « *pipeline* » ne comportait que 118 molécules; en février 2007, près de 210 produits pharmaceutiques et vaccins sont en développement⁷⁹. Roche a regroupé l'ensemble des savoir-faire dans une aire thérapeutique, de la recherche au marketing stratégique en passant par le développement clinique, au sein de 5 «Disease Biology Area » DBA autonomes. Ce modèle devrait faciliter un processus décisionnel plus rapide et plus simple, grâce au regroupement des compétences dans une aire thérapeutique. Chaque DBA est autonome, elle agit comme une start-up.

En septembre 2007, AstraZeneca annonçait vouloir modifier profondément sa structure en externalisant l'ensemble de ses activités de fabrication de médicaments d'ici dix ans. Ce renforcement aux deux extrémités de la chaîne du médicament passera par une rationalisation des activités de fabrication, qui ne sont désormais plus considérées comme le cœur de métier de la société. Son objectif était d'innover et de bâtir des marges, c'est-à-dire, de maintenir au sein de la société la recherche et la commercialisation.

⁷⁸ Nicolas Labadie. L'industrie pharmaceutique mondiale en pleine mutation - Information mensuelle sur les marchés de la bio-santé - N°17 - Août 2008.

⁷⁹ Nelly Weinmann. R&D des compagnies pharmaceutiques : Ruptures et Mutations. Janvier 2008

« Notre industrie devra de plus en plus se poser la question de savoir où se situent son savoir-faire et sa valeur ajoutée dans la chaîne du médicament », Robert DAHAN, Président d'AstraZeneca France.

Dans ce contexte de spécialisation et dans le but d'arriver sur le marché avec des molécules innovantes moins concurrencées, l'orientation vers les médicaments issus de la biotechnologie est devenue inévitable. Ces derniers représentaient ainsi 40 % des produits en développement en 2006 contre 10 % seulement 10 années auparavant⁸⁰.

Ces produits issus de la biotechnologie offrent un atout majeur aux laboratoires grâce à un risque très limité de concurrence avec des biosimilaires. En 2013, seules 4 molécules ont été autorisées en Europe, sous le statut de biosimilaires : Epoétines alfa, Filgrastim, Somatropine et Infliximab⁸¹. Cette difficulté est liée au fait que les biosimilaires ne sont pas comparables à des génériques. En effet, les données requises pour le développement et l'autorisation des produits biosimilaires sont plus importantes que celles demandées pour un produit générique d'une substance chimique. Cela inclue des études cliniques en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première et/ou aux procédés de fabrication⁸².

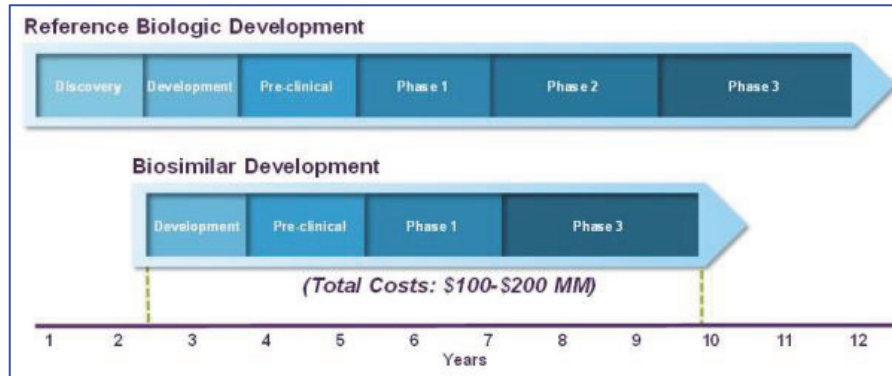
Ainsi il n'est pas rare que, même si le brevet arrive à échéance, les génériqueurs restent dans l'incapacité de reproduire le médicament biologique qui nécessite un procédé de fabrication complexe et des coûts de développement très élevés. A cela s'ajoute la difficulté de faire passer le message aux patients pour la mise en place d'études cliniques lourdes n'ayant comme seul objectif de montrer l'équivalence de l'efficacité par rapport au médicament original, et non un réel bénéfice.

Comme on peut voir sur la figure ci-après, le coût total de développement d'un biosimilaire peut aller jusqu'à 200 Mid\$ ce qui représente 40 à 100 fois le coût de développement d'un générique classique. La durée d'un projet varie entre 6 et 8 ans tout en étant deux à trois fois plus longue.

⁸⁰ Nicolas Labadie. L'industrie pharmaceutique mondiale en pleine mutation - Information mensuelle sur les marchés de la bio-santé - N°17 - Août 2008.

⁸¹ Alexandre Moreau, Pierre Demolis. Les médicaments biosimilaires État des lieux. ANSM Septembre 2013

⁸² Article L5121-1 du CSP



Durée de développement d'un médicament biologique et son biosimilaire

À l'opposé des génériques, les biosimilaires doivent obligatoirement être enregistrés via une procédure centralisée et le dossier de demande d'AMM repose principalement sur une notion de comparaison avec un médicament choisi comme référence. L'équivalence doit être établie sur le plan pharmacologique et clinique, et non pas uniquement sur la seule base de la bioéquivalence pharmacocinétique.

Les biosimilaires n'étant pas considérés comme des génériques, l'interchangeabilité entre les produits reste problématique. Il est même recommandé par les autorités compétentes de ne pas modifier la prescription initiale en substituant une spécialité par une autre. La prescription d'un biosimilaire relève donc exclusivement de la compétence du médecin sans possibilité pour le pharmacien de recourir à une substitution aujourd'hui applicable uniquement pour les génériques.

Afin de rester compétitives dans un domaine où les connaissances technologiques doivent être renouvelées en permanence, les entreprises pharmaceutiques optent de plus en plus pour des recherches collaboratives afin d'acquérir la maîtrise nécessaire pour un développement rapide et performant.

2.2.3. Les nouveaux accords

Pour combler le déficit de molécules mises sur le marché, des sociétés pharmaceutiques vont chercher à consolider leur R&D en accédant à des technologies innovantes et des molécules prometteuses par la multiplication d'accords de licences afin d'accroître la gamme de produits contrôlés sur le marché. La tendance de ces accords est en hausse constante depuis plusieurs années et dépasse, pour certains laboratoires, 50 % des molécules du « *pipeline* »⁸³. C'est le cas par exemple de Schering Plough (avant sa fusion avec MSD), Abbot et BMS.

Ces partenariats peuvent être divisés en trois types d'accords différents :

- Accords sur des molécules déjà sur le marché, afin d'accroître rapidement le CA, mais le prix atteint parfois des sommes faramineuses.
- Accords sur des molécules qui sont en cours de développement
- Accord de recherche afin d'obtenir des candidats médicaments pour une classe thérapeutique précise ou un accès à une technologie particulière permettant ainsi l'actualisation des connaissances à moindres coûts.

Le coût très élevé des molécules déjà commercialisées a rapidement poussé les sociétés à orienter leurs stratégies vers des accords en R&D.

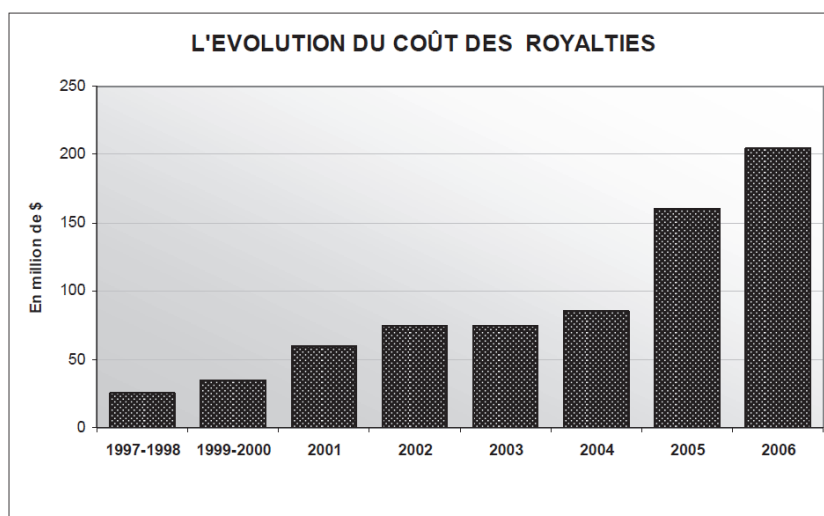
La présence des ressources financières et des compétences scientifiques ont fait des États-Unis le principal pays de ces partenariats avec un pourcentage prépondérant par les Big pharma américaines (63%). Quant aux compagnies européennes, notamment GlaxoSmithKline et Sanofi-Aventis, elles réalisent principalement des accords avec des sociétés d'Amérique du Nord; Roche et Bayer nouent plus d'accords avec les Européens.

⁸³ Nelly Weinmann. R&D des compagnies pharmaceutiques : Ruptures et Mutations. Janvier 2008

Les coûts des accords peuvent se traduire en trois catégories de paiement :

- le paiement initial (*upfront payment*) afin d'avoir un droit sur le produit dans certaines zones géographiques. Il peut s'étendre sur plusieurs mois voire quelques années. Le paiement peut également être sous forme de participation dans le capital de la société licenciant la molécule. C'est le cas de Celgene qui a payé un montant record de 710 Md\$ US à l'irlandais Nogra Pharma afin d'avoir les droits exclusifs de développement et de commercialisation d'une molécule en phase II destinée au traitement de la maladie de Crohn⁸⁴.
- les versements par étape (*milestones payments*) en fonction de l'état d'avancement du développement d'une molécule. Les deux parties peuvent décider aussi de se partager les coûts de développement.
- les redevances (*royalties*) sont proportionnelles aux chiffres d'affaires de la molécule (de 10 % à 30 %) ou de son profit.

Parmi les différents coûts relatifs aux licences, les royalties ont enregistré une forte augmentation. Ils sont passés de 25 à plus de 200 Md\$ en l'espace de dix ans.



Source : Merrill Lynch - Recombinant capital consultants

Dépassé un certain niveau, le retour sur investissement de la molécule licenciée devient impossible. En conséquence, licencier une molécule comporte également

⁸⁴ Celgene Reports First Quarter 2014 Operating and Financial Results

ses limites par les coûts devenant de plus en plus prohibitifs et les risques dépendants de la phase de développement de la molécule. Une autre stratégie pourrait être d'acquérir une petite société comprenant un « *pipeline* » intéressant.

L'intérêt particulier que les entreprises pharmaceutiques portent à ces recherches collaboratives n'est tout de même pas sans conséquence sur l'organisation interne de l'activité R&D. Ainsi, Sanofi-Aventis a supprimé 1 300 postes de R&D dans le monde au cours de l'année 2009. Pour anticiper l'expiration en 2011 des brevets de ses deux médicaments les plus rentables (Zyprexa[®] et Byetta[®]), Eli Lilly a fixé l'objectif de réduire sa structure de coût d'un milliard de dollars entre 2012 et 2014, via la suppression de 5 500 emplois dans le monde, ramenant son effectif de 40 600 à 35 100. Parallèlement, plusieurs sites de R&D ont été fermés ou délocalisés vers les pays émergents. C'est le cas de Pfizer, qui a fermé le tiers de ses 20 sites de R&D dans le monde en vue de ramener ses dépenses R&D de 7,5 à environ 3,5 Md\$ à fin 2014. Par ailleurs, l'Inde a accueilli en 2009 de nombreuses filiales de R&D de Sanofi, Novartis et Astra Zeneca⁸⁵.

⁸⁵ Yacoub Nejla et Laperche Blandine, « Stratégies des grandes firmes pharmaceutiques face aux médicaments génériques » Accumulation vs valorisation du capital-savoir, *Innovations*, 2010/2 n° 32.

2.2.4. Dénigrement des génériques

Le rapport d'enquête sectorielle sur le secteur pharmaceutique mentionne qu'un certain nombre de laboratoires de princeps sont intervenus auprès des autorités compétentes lorsque des fabricants de génériques ont demandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché et un statut en matière de prix/remboursement pour leurs médicaments.

Ces interventions véhiculaient généralement une idée selon laquelle les produits génériques étaient moins sûrs, moins efficaces et/ou de qualité inférieure⁸⁶.

Certains laboratoires ont également fait valoir que l'octroi d'une AMM et/ou d'un prix-remboursement pourrait enfreindre les droits qui leur étaient conférés par un brevet, bien que la législation de l'UE interdise aux organes chargés de l'octroi des autorisations de mise sur le marché de prendre ce type d'argument en considération.

Même si dans la plupart des cas, les arguments avancés par les laboratoires ont été jugés infondés⁸⁷, les interventions et actions en justice peuvent être à l'origine de retards dans la mise sur le marché des génériques.

Dans le cadre de l'échantillon examiné pendant l'enquête, il apparaît que les AMM ont été octroyées en moyenne 4 mois plus tard dans les cas où des interventions ont eu lieu. Ce délai supplémentaire permettait de générer des recettes importantes pour un certain nombre de médicaments princeps.

Le dénigrement peut également être exercé auprès des professionnels de santé, tels que les pharmaciens et les médecins.

Sanofi-Aventis s'est appuyé sur cette stratégie afin de sauvegarder les parts de marché du « PLAVIX »[®] parallèlement avec le lancement de son propre générique

⁸⁶ Synthèse du rapport d'enquête sur le secteur pharmaceutique. Commission européenne 2008

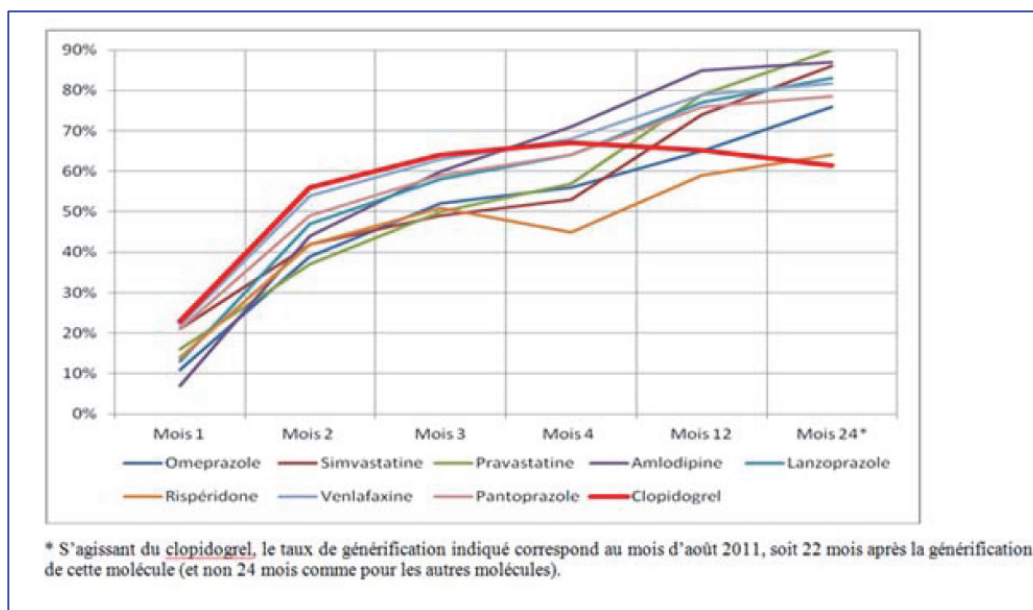
⁸⁷ les revendications des laboratoires princeps n'ont été jugées fondées que dans 2 % des affaires portant sur les autorisations de mise sur le marché

par sa filiale Winthrop comme cité plus haut. L'enquête menée par l'autorité de la concurrence, à la demande des laboratoires TEVA, a confirmé la mise en œuvre d'une stratégie de communication globale et structurée dont l'objectif était d'influencer les médecins et les pharmaciens afin d'enrayer le mécanisme de substitution générique à deux étapes clés⁸⁸ :

- au stade de la prescription : en obtenant des médecins qu'ils apposent sur l'ordonnance la mention « non substituable », afin de limiter le taux de généralisation de PLAVIX® ;
- au stade de la substitution elle-même : en incitant les pharmaciens à substituer Plavix® par son propre générique, Clopidogrel Winthrop®, au détriment des génériques concurrents.

Cette communication a été mise en œuvre du mois de septembre 2009 au mois de janvier 2010, soit juste au moment de l'introduction sur le marché des spécialités génériques concurrentes. De nombreux témoignages émanant de médecins et pharmaciens affirment que les visiteurs médicaux et délégués pharmaceutiques de Sanofi-Aventis ont diffusé à l'échelle nationale auprès des médecins et des pharmaciens un discours jetant le doute sur l'efficacité et l'innocuité des génériques concurrents de Plavix®. Ils laissent entendre que leur responsabilité pourrait être engagée en cas de problème médical consécutif à la prescription et/ou à la délivrance de ces médicaments de substitution. L'autorité de la concurrence avait qualifié cet acte de pratique grave qui a freiné de façon substantielle le processus de substitution de Plavix® par des génériques. Ce qui s'est traduit par un taux de substitution relativement bas et un profil de substitution atypique.

⁸⁸ Autorité de la concurrence. Décision n° 13-D-11 du 14 mai 2013 relative à des pratiques mises en œuvre dans le secteur pharmaceutique.



Comparaison des taux de générification de plusieurs molécules avec Clopidogrel

Plavix® étant le premier poste de remboursement de l'Assurance Maladie en 2008, le manque à gagner était donc substantiel pour les comptes publics. Pour la période janvier 2010 - août 2011, la CNAMTS estimait la perte liée aux économies non réalisées à 38 millions d'euros.

En mai 2013, l'autorité de la concurrence a sanctionné le laboratoire à hauteur de 40,6 millions d'euros "pour avoir mis en place auprès des professionnels de santé une stratégie de dénigrement à l'encontre des génériques de l'anticoagulant Plavix®"

Cette pratique de dénigrement semble être de plus en plus abandonnée par les laboratoires. Les campagnes de communication des gouvernements sur l'équivalence entre génériques et princeps et la surveillance accrue de ces stratégies par les autorités compétentes ont dissuadé les entreprises d'entreprendre ce type d'actions.

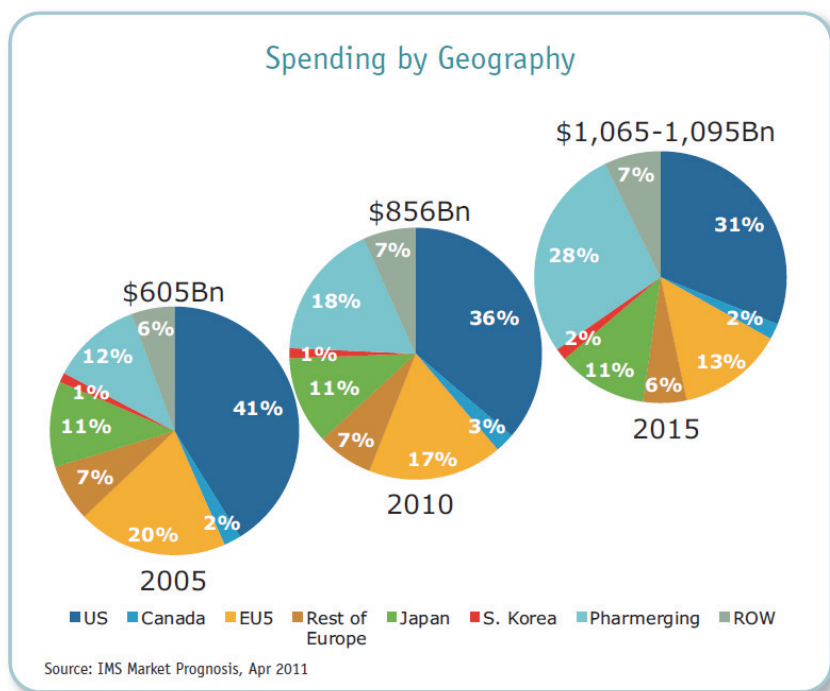
2.2.5. Les pays émergents : un nouveau levier de croissance

Les marchés dits « matures » sont désormais en stagnation et, hormis le Japon, ils ne progresseront plus dans les années à venir qu'à un rythme compris entre 1 et 5 %⁸⁹. A l'inverse, les pays émergents avec en tête le BRIC (Brésil, Russie, Inde et Chine) enregistrent un taux de croissance considérable qui attire les convoitises des laboratoires. La Chine a progressé annuellement, de 2011 jusqu'à 2015, entre 19 et 22%, le Brésil entre 10 et 13 %, l'Inde entre 14 et 17 % et la Russie entre 11 et 14%. Ces taux expliquent largement pourquoi les *big pharma* ont décidé ces derniers temps d'investir massivement dans les BRIC où se situent les marchés de demain, avec des populations encore largement sous le seuil d'une couverture minimale en santé. Les systèmes de protection sanitaire également largement en construction⁹⁰, sont de nature à favoriser ce bond en avant des ventes de médicaments.

A eux seuls, les pays émergents pèsent ensemble, en 2015, 28% du marché mondial des spécialités pharmaceutiques loin devant les EU5 (France, Italie, Allemagne, Espagne et Royaume-Uni). Cette croissance est principalement induite par les investissements gouvernementaux dans les systèmes de soin, les dépenses privées, et le poids de plus en plus lourd des maladies chroniques.

⁸⁹ IMS Health Market Prognosis, June 2013

⁹⁰ <http://pharmanalyses.fr/pharma-mondiale-le-salut-des-big-pharma-passe-par-lasie/>

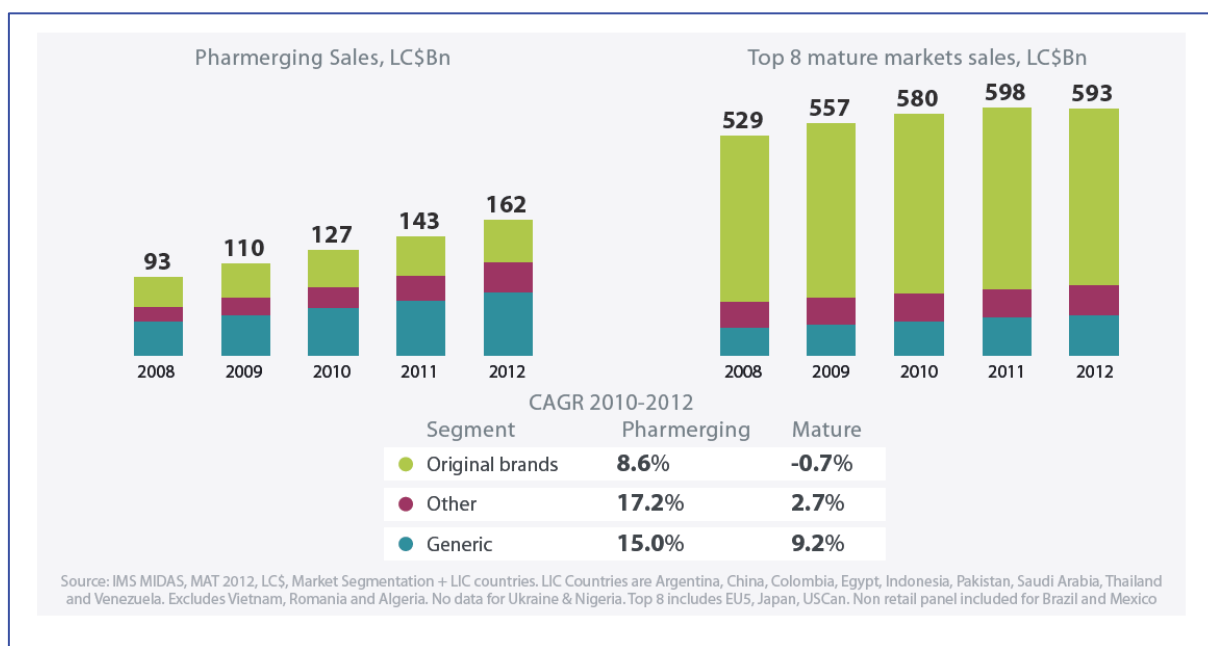


Même si on note une croissance plus importante de la part des génériques dans les pays émergents, elle reste attrayante pour les princeps. Les ventes du top 50 des molécules innovantes ont augmenté de 9% dans ces pays en 2012, mais ont tendance à se rétrécir dans les huit principaux marchés matures (EU5, Canada, le Japon et les États-Unis). Cela est vrai à la fois pour les produits avec la concurrence générique et ceux protégés.

Si toutes les sociétés promeuvent leurs spécialités originales, les efforts autour d'autres types de produits varient d'une entreprise à l'autre. Par exemple, Pfizer et Sanofi ont investi dans les génériques. Novo Nordisk et Roche s'appuient principalement sur leurs portefeuilles de spécialités innovantes. Boehringer Ingelheim, Bayer, GSK et Teva (à travers son partenariat avec Procter & Gamble) ont des ventes OTC élevées⁹¹.

La répartition des ventes des produits sur les marchés émergents est très différente de celle des marchés matures, comme on peut le voir sur le schéma ci-après.

⁹¹ Pharmerging markets Picking a pathway to success. IMS Health 2013



Croissance des ventes par gamme de produit dans les pays émergents

Le marché des médicaments en vente libre représente environ 30 % des ventes. Il ne fait pas face aux mêmes menaces de prix que le segment des princeps et bénéficie des taux élevés de l'automédication avec une puissance non négligeable de la valeur de la marque. Il s'agit d'un marché très concurrentiel avec des dynamiques qui varient par pays et par catégorie de produits, et une croissance plus rapide que les produits de prescription.

Les gouvernements font pression pour une baisse des prix dans presque tous les marchés émergents. La croissance est donc tirée principalement par les volumes de ventes. Un grand nombre des activités de vente et de marketing pour promouvoir les produits innovants sur les marchés émergents sont similaires à ceux des marchés matures. Deux différences importantes sont à noter : la continuité de la force de marques originales, même après la concurrence des génériques et les défis supplémentaires pour atteindre les prix souhaités d'une part ; et le financement de l'accès aux soins en particulier pour les produits de niche d'autre part.

Bien que les marchés émergents offrent des opportunités de croissance non négligeables, ils restent néanmoins complexes et disparates. Il est donc nécessaire de mettre en place une stratégie de portefeuille qui répond aux besoins des clients locaux avec un modèle de distribution adapté afin d'assurer une productivité et retour sur investissement.

La capacité d'adaptation au marché local a été essentielle à la réussite de Bayer en Chine. Par un investissement continu dans des produits matures comme Glucobay[®] (pour traiter le diabète) et Adalat[®] (pour le traitement de l'hypertension artérielle), la société a été en mesure d'atteindre une position dominante dans ces domaines thérapeutiques à forte croissance et tire maintenant 3% de son chiffre d'affaires global de la Chine. Des capacités locales d'exécution et une équipe de direction stable ont également joué un rôle important dans la performance de Bayer sur ce marché⁹².

D'autres compagnies assurent leur présence sur les marchés émergents par le biais d'acquisition d'entreprises locales. C'est l'exemple de Sanofi Aventis avec l'acquisition de génériqueurs brésilien (Medley) et mexicain (Kendrick). Ceci a conféré à l'entreprise française la position de leader sur le marché en Amérique Latine. De même, l'élargissement du partenariat entre GSK et ASPEN en 2009 a ouvert la voie vers une grande partie du marché africain. Via cet accord et grâce à sa forte présence dans le secteur public et privé en Afrique du Sud, ASPEN a obtenu le droit de distribution de tous les produits de prescription de GSK en Afrique du Sud pour une durée minimale de 20 ans. Les deux laboratoires ont également conclu un accord de collaboration pour la commercialisation d'un portefeuille de produits en Afrique sub-saharienne. Ce portefeuille commun comprend une combinaison des produits GSK et ASPEN. Les deux sociétés s'appuieront sur un réseau de distribution solide déjà établi par GSK en Afrique sub-saharienne depuis plusieurs années⁹³.

⁹² David Campbell. Pharmerging shake-up. New imperatives in a redefined world. IMS Health 2010.

⁹³ Communiqué de Aspen - Aspen and GSK agree on multiple strategic transactions. 12 May 2009

Partie 3 : EFFETS DES STRATÉGIES DÉPLOYÉES

Il est difficile d'établir une règle générale d'efficacité des stratégies employées par les laboratoires étant donné que leur mise en place va dépendre de plusieurs paramètres : taille du marché du produit en question, réglementations différentes d'une région à une autre, nombre de concurrents, etc.

L'anticipation reste un facteur clé pour pouvoir escompter un effet positif. Même si l'aspect financier reste l'enjeu majeur de ces stratégies, d'autres laboratoires peuvent les déployer pour une raison de visibilité ou de présence sur certains segments du marché qui n'étaient pas exploités jusque-là. Il s'agit là d'une difficulté supplémentaire à surmonter pour pouvoir estimer l'efficacité de ces stratégies.

Afin d'optimiser la rentabilité de ces stratégies, les firmes pharmaceutiques n'hésitent pas à employer plusieurs stratégies pour un même produit. Tel a été le cas de Schering-Plough (racheté par le groupe MSD en 2009) qui a mis en œuvre un éventail de stratégies pour son produit Calritine[®]. Il a ainsi eu recours à la justice contre les génériqueurs, mis sur le marché de nouvelles formulations et commercialisé un isomère de son produit connu sous le nom Clarinex[®]. D'autres laboratoires ont suivi le même chemin. Le tableau ci-après récapitule quelques cas⁹⁴.

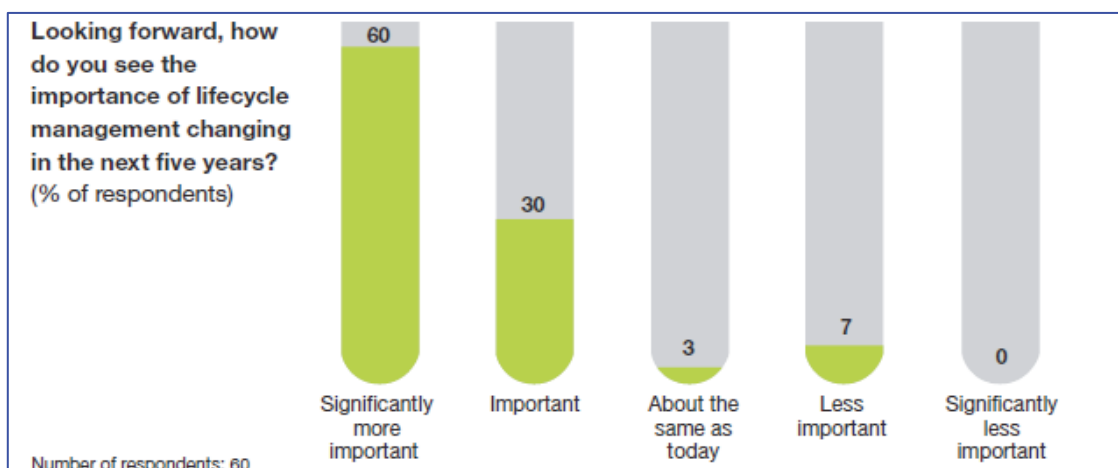
⁹⁴ Nathalie Grandfils, Valérie Paris, Catherine Sermet. Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques : quelles stratégies pour quels effets ? Institut de recherche et documentation en économie de santé - Octobre 2004 n° 84

DCI	Nom de la spécialité en France	Nom de la spécialité à l'étranger	Classe thérapeutique	Nom du laboratoire	Stratégies observées				
					Dépôt incrémental de brevets	Recours en justice contre génériques	Nouvelles formulations	Extensions d'indications	Molécule dérivée
Amoxicilline-acide clavulanique	Augmentin®	Augmentin® (RU, USA) Augmentan (A)	Antibiotique	Glaxo Smith-Kline	x	x	x		
Buspirone	Buspar®	Bespar® (A) Buspar® (RU, USA)	Anxiolytique	Bristol Myers Squibb	x	x			
Cétirizine	Zyrtec® Virlix®	Zyrtec® (A, USA) Reactine® (A) Zirtec® (RU)	Anti-histaminique	UCB Pharma Sanofi Synthelabo			x	x	
Citalopram	Seropram®	Cipramil® (A, RU) Celexa® (USA)	Antidépresseur serotoninergique	Lundbeck			x	x	
Fluoxétine	Prozac®	Prozac®	Antidépresseur serotoninergique	Eli Lilly		x	x		
Gabapentine	Neurontin®	Neurotin® (A, RU)	Anticonvulsivant	Pfizer	x	x	x	x	
Loratadine	Clarityne®	Claritin® (US) Clarityn® (RU) Lisino® (A)	Anti-histaminique	Schering-Plough		x	x	x	x
Omeprazole	Mopral® Zoltum®	Antra® (A) Losec® (RU) Prilosec® (USA)	Inhibiteur pompe à protons	Astra Zeneca Aventis		x	x	x	x
Paroxétine	Deroxat®	Paxil® (USA) Seroxat® (A, RU)	Antidépresseur serotoninergique	Glaxo Smith-Kline		x	x		
Zolpidem	Stilnox®	Stilnoct® (RU) Ambien® (USA)	Hypnotique	Sanofi-Synthelabo			x		

Stratégies des laboratoires pour 10 molécules étudiées

Considérant que la gestion du cycle de vie (GCV) d'un médicament fait partie intégrante de ces stratégies, un sondage a été mené auprès de 60 dirigeants de firmes pharmaceutiques afin d'avoir leur opinion sur l'emploi et la priorité de la gestion du cycle de vie dans la stratégie de l'entreprise. Les résultats ont montré que la majorité des réponses jugeait que la GCV aurait une importance de plus en plus significative dans les années à venir⁹⁵.

⁹⁵ Caggemini, Ian Brodie, Michelle Palmer et al. Global research report: Increasing the lifetime value of pharmaceutical. Life Sciences Vision & Reality: Research 2004



À la lumière des différentes stratégies présentées et les illustrations afférentes, le tableau récapitulatif ci-après reprend les forces et faiblesses de chacune de ces stratégies (SWOT).

	Stratégies	Points Forts	Points à considérer
Stratégie Locale (Produit)	Dépôt de brevets additionnels	Coût faible Effet dissuasif pour les génériqueurs	Risque de contestation et annulation
	Demande de CPP	Protection pendant la maturité du produit	
	Exclusivité des données	Extension d'exclusivité	Investissements
	Nouvelle formes galéniques	Notoriété de la marque Prix de reviens faibles	Effet à court terme Complexité de gestion
	Nouvelle indication	Extension d'exclusivité Élargissement de la population cible Maturité du marché	Coût des investissements Effet à court terme
	Médicament de deuxième génération	Différenciation	Coûts des investissements Prix attribué par les autorités
	Switch OTC	Effet de marque Prix libre Publicité grand public	Nombre limité de molécules Coûts promotionnels
	Recours en justice		Effet à court terme
	Lancement de générique propre	Notoriété de la marque	Baisse de prix
	Accord avec les génériqueurs	Coûts de production ↓↓ Distribution par les génériqueurs Éviter les recours en justice	
Stratégie globale	Spécialisation et recentrage	Image de spécialiste. Développement de l'expérience. Concentration des ressources.	Risque de rigidité organisationnelle. Capacité d'adaptation et de changement parfois limitée.
	Nouveau modèle R&D et biotechnologie	Relancer l'innovation Médicaments difficiles à	Coût élevé Réglementation

		généraliser	contraignante
	Nouveaux accords/partenariats	Nouveaux marchés Nouvelles compétences Réduction des coûts Plus de flexibilité : changement supporté par le partenaire	Dépendance vis-à-vis des prestataires extérieurs Coûts parfois très élevés des partenariats Coût social en cas de suppression /transfert d'emplois
	Dénigrement des génériques	Mention « NS » par les médecins Refus de substitution par les patients	Risque élevé de sanction par les autorités compétentes
	Marchés émergents	Notoriété de la marque	Réglementation différente

CONCLUSION

L'émergence des génériques dans le paysage a créé une mutation dans le secteur pharmaceutique en ajoutant une pression supplémentaire sur les firmes déjà sujettes aux contraintes de dépenses publiques contrôlées et un coût de R&D en constante augmentation.

L'impact direct de cette nouvelle image de l'industrie pharmaceutique est incontestablement le déséquilibre financier accompagné d'une perte de profits pour des laboratoires princeps. Ce phénomène a conduit à l'apparition d'une nouvelle vision stratégique avec des méthodes axées essentiellement sur la valorisation du capital-savoir existant avec des innovations mineures.

Si ces stratégies peuvent s'avérer fructueuses pour contourner les génériques et conserver une rentabilité à court terme, leur efficacité face à des enjeux plus importants semble être limitée. Elles peuvent conduire, à long terme, à une perte de compétitivité.

Afin de s'approprier une avancée technologique et se maintenir dans un paysage de plus en plus concurrentiel, il est donc impératif pour les « Big Pharma » de réorienter leur stratégie de l'accumulation du capital-savoir vers l'innovation majeure.

En effet, le modèle économique basé sur la pharmacie chimique étant arrivé à une phase de déclin, l'innovation pharmaceutique se concentre aujourd'hui sur les biotechnologies. Les grandes firmes renforcent leur présence dans ce domaine par le biais de partenariats avec les centres de recherche et les startups de biotechnologies. L'intérêt porté à ces structures peut aller jusqu'à des acquisitions devenues fréquentes ces dernières années. On peut citer l'exemple de Genzyme qui fait aujourd'hui partie du groupe Sanofi au terme d'une bataille boursière pour son évaluation qui a atteint près de 20 milliards de dollars.

Ces rapprochements permettent aux entreprises pharmaceutiques d'enrichir leur capital-savoir, minimiser les coûts et les risques liés à la R&D et accroître l'adaptabilité aux mutations du marché. En revanche, la question sur la façon dont les recherches collaboratives sont intégrées dans l'organisation des grandes firmes

mérite d'être posée. Sont-elles en complémentarité ou en substitution de la recherche interne ?

Par ailleurs, il est important de souligner la croissance non négligeable des parts de marché dans les pays émergents. Cette nouvelle carte géographique du marché mondial pharmaceutique mérite d'être soigneusement étudiée car elle représentera plus d'un tiers de ce dernier d'ici quelques années et serait donc un levier de croissance incontournable pour les entreprises pharmaceutiques.

FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : BOUZID
Prénom : Mohammed

Titre de la thèse : Stratégie des laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques

Mots-clés : princeps, génériques, marché, stratégies locales, propriété intellectuelle, diversification de gammes, stratégies globales, pays émergents, R&D, recentrage et spécialisation.

Résumé :

Soutenu par la chute de plusieurs brevets de « blockbusters » dans le domaine public, le marché des génériques connaît depuis plusieurs années une expansion considérable au détriment des parts de marché des princeps.

Face à cette menace, les firmes pharmaceutiques ont déployé une multitude de stratégies concurrentielles afin de limiter l'impact et freiner l'arrivée des génériques sur le marché. Ces stratégies peuvent être classées en deux grandes catégories. Les premières dites « produit » ou « locale » sont développées autour d'un seul produit et les seconde dites « globales » ont pour objectif un remaniement plus étendu afin de préserver le chiffre d'affaires global de l'entreprise.

L'appréciation de l'effet de ces stratégies peut s'avérer complexe car plusieurs critères peuvent entrer en jeu, mais l'anticipation reste un facteur déterminant pour escompter un effet positif.

Membres du jury :

Président : SERGHERAERT Eric, Professeur à l'Université LILLE II - Droit et économie Pharmaceutique

Assesseur : TARTAR André, Professeur à l'Université LILLE II - Chimie Organique

Membre extérieur : GOUDALIEZ Francis, Pharmacien Responsable - MacoPharma - Mouvoux