

## PRINCEPS-GÉNÉRIQUES

# FAUT-IL PACTISER AVEC L'ENNEMI ?

Face à la montée en puissance des médicaments génériques, les princeps semblent quelque peu désarmés. Ne pouvant lutter efficacement contre leur « ennemi » certains laboratoires ont décidé, avec des fortunes diverses, de collaborer avec les génériqueurs. Explications.

**S**i le marché français des génériques vendus en officine a bénéficié d'un environnement favorable lui permettant de croître de 451 millions à 1,5 milliards d'euros entre 2001 et 2005, son avenir paraît toutefois moins prometteur. La part des génériques en volume, au sein du répertoire des groupes génériques de l'AFSSAPS, continuera certes à croître, mais plus lentement que par le passé. Nous devrions voir ainsi la pénétration générique passer de 65% à 85% en moyenne entre 2006 et 2010. Les points supplémentaires de part de marché seront difficiles à gagner, car il restera

*Le TFR généralisé demeure le joker*

toujours un noyau dur de récalcitrants aux médicaments génériques qui, en l'absence de mesures coercitives, refuseront toujours de les prescrire, de les dispenser ou de les consommer.

Les autorités de santé, qui n'en font pas mystère, devraient continuer à promouvoir la pénétration générique tout en appliquant des baisses de prix aux produits inscrits au

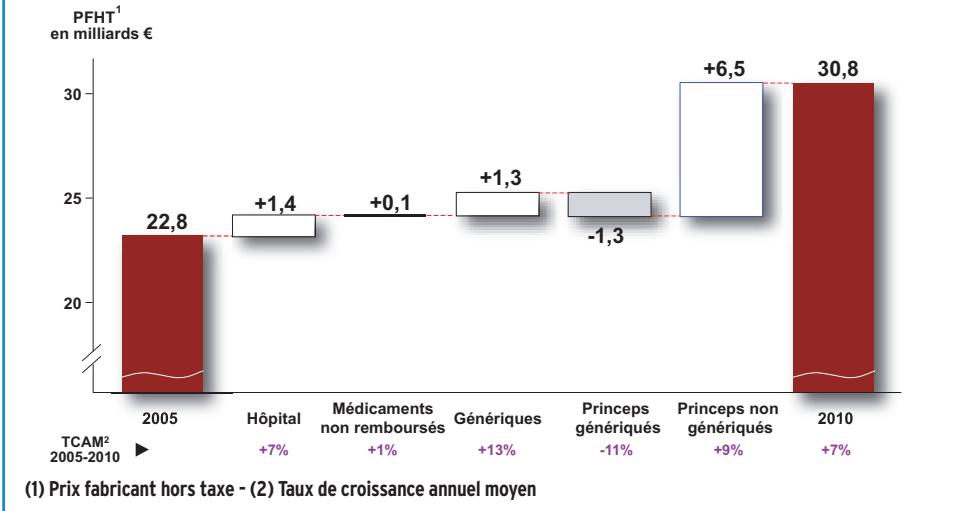


Jean Michel Peny,  
président,  
Smart Pharma  
Consulting.

répertoire. Le « TFR généralisé » demeure par ailleurs le « joker » que le gouvernement n'hésitera pas à ressortir au besoin, eu égard à sa redoutable efficacité économique. Cette politique aura pour effet de pénaliser la dynamique du marché générique dont la croissance annuelle moyenne

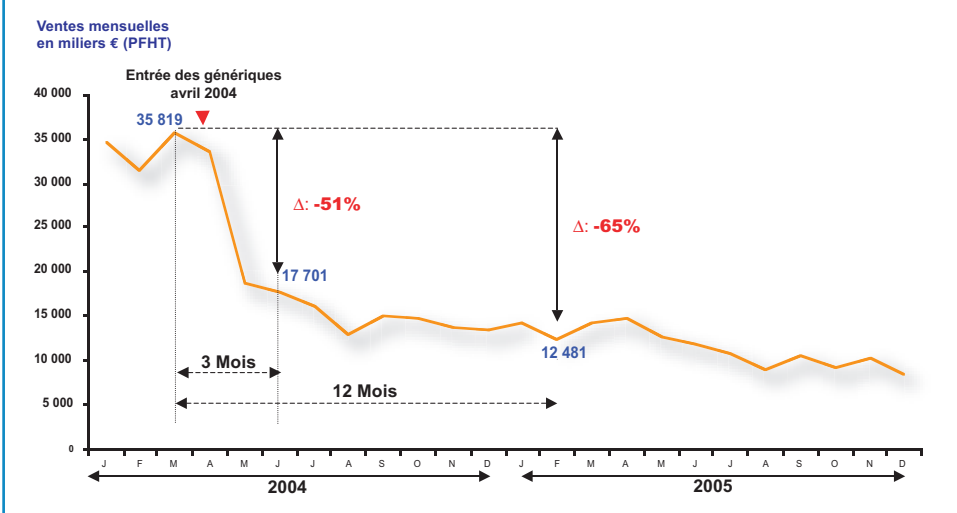
en valeur est estimée à seulement 13% d'ici 2010 (Figure 1). La situation économique, déjà précaire, de la très grande majorité des génériqueurs, pourrait de ce fait s'aggraver encore davantage. Quant aux produits princeps, ils continueront à subir la concurrence générique et à voir leurs ►►►

**Figure 1 : Evolution du marché pharmaceutique français par segment (2005-2010)**



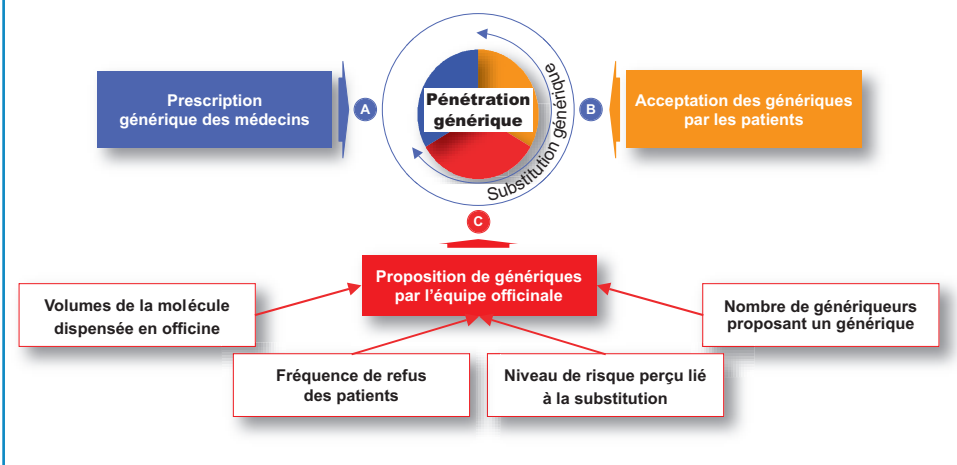
SOURCE : PRÉVISIONS SMART PHARMA CONSULTING

**Figure 2 : Impact de la pénétration générique sur les ventes de Mopral® 20 mg**



SOURCE : SMART PHARMA CONSULTING D'APRÈS LES DONNÉES GERS

**Figure 3 : Facteurs déterminant la pénétration générique en France**



SOURCE : SMART PHARMA CONSULTING



ventes s'éroder à une vitesse et avec une amplitude toujours plus grandes.

**Le cas de l'oméprazole.** A cet égard, le cas de l'oméprazole, commercialisé par AstraZeneca sous le nom de Mopral est emblématique. Ce produit princeps, soumis en avril 2004 à la concurrence de 12 produits génériques, a vu ses ventes unitaires chuter de 50%, en à peine trois mois (Figure 2). Ce phénomène sans précédent s'explique notamment par l'importance de la couverture médiatique dont a fait l'objet la perte du brevet de Mopral qui était à l'époque la première marque en chiffre d'affaires du marché pharmaceutique français. Ce battage a eu pour effet d'améliorer la confiance des patients qui se sont mis à accepter davantage la prescription de génériques par leurs médecins et / ou la substitution proposée par les équipes officinales (Figure 3). Le cas de Mopral est également atypique par le taux élevé des prescriptions rédigées en dénomination commune internationale (DCI). Dès juillet 2004, 30% des ventes d'oméprazole 20 mg étaient issus d'une prescription rédigée en nom générique, alors que tout produit confondu, ce taux ne dépassait pas 8%.

Les différentes initiatives menées à ce jour par les laboratoires princeps pour limiter la pénétration générique se sont avérées peu ou pas efficaces. Forts de ce constat, certains laboratoires pharmaceutiques ont pris l'initiative de concurrencer directement les génériqueurs sur leur propre terrain, en lançant des autogénériques. C'est la stratégie qu'a adoptée Sanofi-Aventis en 2004 en commercialisant une version générique de son hypnotique Stilnox (zolpidem) par l'intermédiaire de sa filiale générique Winthrop. D'autres laboratoires ont préféré intervenir de manière indirecte en cédant des AMM bis de leurs produits princeps ou en accordant des licences commerciales à des génériqueurs. 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 la-



▶▶▶ laboratoires RPG et Biogaran (filiale du groupe Servier) puis, l'année suivante, à GNR (filiale de Novartis).

### L'intérêt de tels accords pour les deux partis 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 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. Pour attirer les génériqueurs, les coûts d'achat des produits finis proposés par le laboratoire princeps ne doivent pas différer de plus de 10 à 20 points de pourcentage par rapport aux prix proposés par les façonniers 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.

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

« L'ennemi génériqueur »

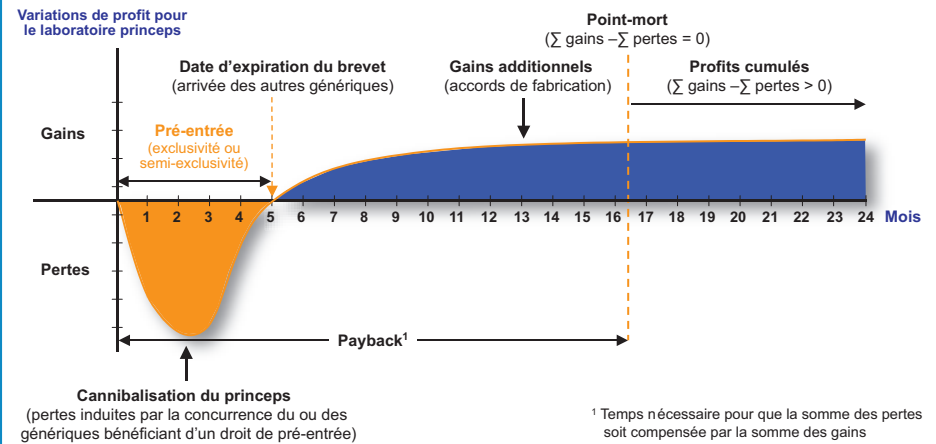
opérations. L'analyse d'études de cas permet d'apporter quelques éléments de réponses (Figure 5). Ainsi, la cession d'une AMM bis de Prozac à RPG s'est traduite pour Lilly par un « payback » d'une durée de près de 34 mois et par un profit, exprimé en marge brute, proche de 0,5 million d'euros au bout de 4 ans. Quant aux accords passés par GSK avec RPG, Biogaran et GNR, pour les versions génériques d'Augmentin, le « pack-back » 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 pré-entrée 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. Une analyse fine de ces exemples laisse apparaître que les bénéfices économiques générés par la cession ou l'exploitation d'AMM bis à des génériqueurs sont fortement conditionnés par :

lisé par Winthrop, le manque à gagner induit par la cannibalisation du Stilnox au cours des 5 mois de pré-entrée 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. Une analyse fine de ces exemples laisse apparaître que les bénéfices économiques générés par la cession ou l'exploitation d'AMM bis à des génériqueurs sont fortement conditionnés par :

- La « perméabilité » des molécules aux génériques.
- La durée de la période d'exclusivité ou de semi-exclusivité accordée.
- La capacité du laboratoire princeps

## Figure 4 : Principes de l'impact économique d'une cession d'AMM générique

Illustratif



SOURCE : SMART PHARMA CONSULTING

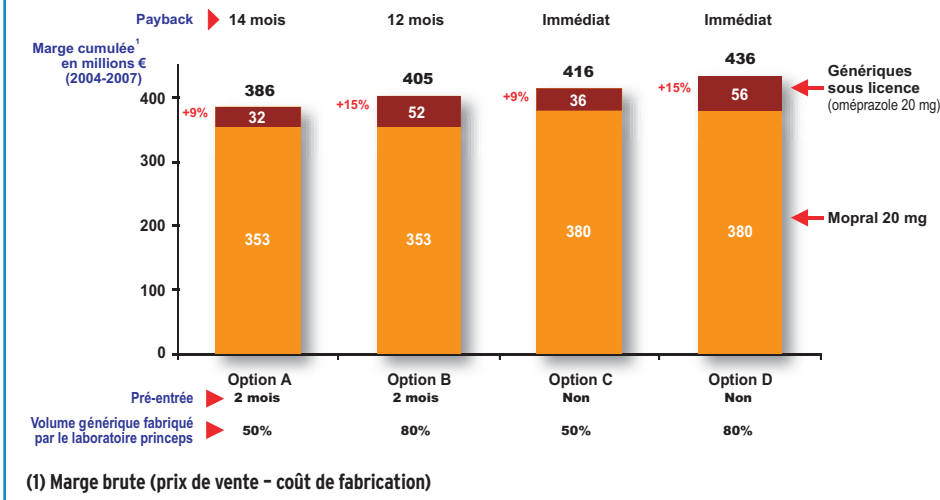
## Figure 5 : Impact économique des cessions d'AMM génériques sur les laboratoires princeps

Etudes de cas	Payback	Marge cumulée¹ (2001-2005)	Remarques
<b>Prozac (Lilly)</b>	34 mois	0,5 million €	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AMM générique accordée par Lilly France à RPG (groupe Aventis)</li> <li>• Lancement de la fluoxétine RPG en octobre 2001</li> <li>• Arrivée des autres génériques en janvier 2002</li> </ul>
<b>Augmentin (GSK)</b>	33 mois	11,0 millions €	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pré-entrée de RPG et Biogaran (groupe Servier) en novembre 2001, et de GNR (Novartis) en avril 2002</li> <li>• Arrivée des autres génériques d'Augmentin (amoxiclav) en mars 2003</li> </ul>
<b>Stilnox (Sanofi-Aventis)</b>	25 mois	NS² après 2 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pré-entrée de l'autogénérique de zolpidem par Winthrop (groupe Sanofi-Aventis) en janvier 2004</li> <li>• Expiration du brevet de Stilnox en juin 2004 et entrée des autres génériqueurs sur le marché</li> </ul>

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

SOURCE : SMART PHARMA CONSULTING

**Figure 6 : Impact économique potentiel de l'octroi d'AMM génériques de Mopral (2004-2007)**



SOURCE : ESTIMATIONS DE SMART PHARMA CONSULTING D'APRÈS LES DONNÉES GERS

à approvisionner une part élevée des volumes de produits génériques commercialisés, dans le cadre de contrats de fabrication.

**Compte tenu de la très forte vitesse de pénétration des génériques de l'oméprazole**, il peut être intéressant de s'interroger sur le bénéfice économique qu'aurait pu tirer AstraZeneca de la cession d'AMM bis à des génériqueurs. Pour ce faire, nous pouvons envisager quatre options alternatives : l'octroi d'une licence avec ou sans une pré-entrée de 2 mois et la signature d'accords d'approvisionnement avec un nombre de génériqueurs assurant 50% ou 80% des unités génériques vendues.

L'option optimale aurait consisté pour AstraZeneca à signer des accords sans droit de pré-entrée avec des génériqueurs assurant 80% des volumes vendus. Ce cas de figure aurait généré des profits additionnels immédiats, sans cannibalisation

dont le montant cumulé sur la période 2004-2007 est estimé à 56 millions d'euros (Figure 6). L'option alternative la moins favorable, définie par l'octroi d'un droit de pré-entrée de 2 mois et la fourniture de génériques à hauteur de 50% des volumes totaux vendus, aurait apporté sur la même période une marge brute additionnelle de 32 millions d'euros. La période de « payback » de cette option est estimée à 14 mois. A ces

montants, il conviendrait de rajouter également les économies industrielles pour AstraZeneca, dans la mesure où les volumes vendus aux génériqueurs participent à une meilleure absorption des coûts fixes des usines produisant le principe actif oméprazole et le produit fini correspondant. Il faudrait par ailleurs comptabiliser les bénéfices liés à la cession des AMM bis aux génériqueurs dont les montants s'élèvent à quelques centaines de milliers d'euros.

**Si la proposition d'AMM bis à l'ensemble des génériqueurs** limite l'avantage concurrentiel lié à l'octroi d'une éventuelle période de pré-entrée, faire partie des quelques acteurs

qui n'en bénéficieraient pas peut en revanche être préjudiciable. Certains génériqueurs valorisent tout particulièrement dans l'acquisition d'AMM bis la certitude qu'ils ont, plusieurs mois

voire, plusieurs années à l'avance, d'être présent sur le marché le jour même de l'expiration du brevet. Ces accords leur permettent par ailleurs de s'appuyer sur une source fiable de principe actif et de bénéficier de produits finis identiques aux princeps dans la mesure où ils proviennent des mêmes sites de production. Parmi les autres avantages, il faut noter l'absence de risque juridique lié aux questions de propriété intellec-

tuelle. Toutefois, pour que de tels accords attirent les génériqueurs, les prix d'achat des produits finis des laboratoires princeps doivent rester proche de ceux proposés par les fournisseurs traditionnels d'AMM génériques (ex : CROs spécialisées) et leurs partenaires façonniers. Ils devront également être compétitifs vis-à-vis des départements industriels des génériqueurs leaders sur le marché mondial, tels que Teva, Sandoz, Ratiopharm... qui développent et fabriquent en interne de plus en plus de molécules à gros volume. Il est également important que les laboratoires princeps soient en mesure de signer ces accords de partenariat avant que les génériqueurs n'aient engagé leur propre développement de génériques, c'est-à-dire trois à quatre ans avant la date d'expiration du brevet.

En conclusion, la stratégie qui consiste à offrir une AMM bis à l'ensemble des génériqueurs paraît plus particulièrement pertinente pour les produits princeps qui réalisent des chiffres d'affaires élevés et dont l'érosion des ventes, suite à la pénétration générique, s'annonce à la fois rapide et importante comme cela a été observé sur des produits tels que Mopral, Zocor ou Zoloft... Les laboratoires princeps doivent donc être capables d'anticiper de manière rigoureuse, plusieurs années à l'avance, la dynamique de pénétration des génériques au moment de l'expiration du brevet de leurs produits. Cet exercice de prévision est un préalable à la réalisation de simulations financières suffisamment robustes pour étayer la décision des laboratoires princeps de passer ou non des accords avec les génériqueurs.

Ce type de partenariats illustre une fois de plus la capacité des laboratoires pharmaceutiques à collaborer avec leurs « amis - ennemis » et dans ce cas particulier, ni aux dépens des patients, ni aux dépens des payeurs. Seuls les développeurs de dossiers génériques et leurs façonniers y trouveront à redire. Mais y aura-t-il quelqu'un pour s'en emouvoir ? Nous pouvons en douter. ■

JEAN-MICHEL PENY,  
PRÉSIDENT, SMART PHARMA CONSULTING  
JMPENY@SMART-PHARMA.COM

**Une stratégie pertinente**