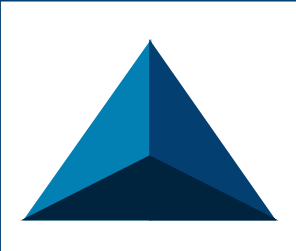


Extraits



Le Marché des génériques en France - 2014

Situation actuelle et perspectives

Confidentiel

Octobre 2014

 **Smart Pharma Consulting**

1, rue Houdart de Lamotte – 75015 Paris – France
Tel. : +33 6 11 96 33 78 – Fax : +33 1 45 57 46 59
E-mail : jmpeny@smart-pharma.com
Website : www.smart-pharma.com

Résumé

Section 1 : Protection de la marque princeps

- **Le protection intellectuelle des marques princeps est basée sur 3 points réglementaires**
 - Les brevets protègent les marques princeps pour 20 ans contre la compétition des génériques
 - Les certificats complémentaires de protection (CCP) apportent des extensions aux brevets jusque 5,5 ans (protection pédiatrique incluse)
 - La protection des données de 10 ans à partir de la date d'AMM s'applique pour les médicaments enregistrés avant 2005. Ensuite la règle "8+2+1" s'applique

Section 2 : Définition des génériques

- **Le répertoire des génériques de l'ANSM liste les génériques et les princeps correspondants qui peuvent être substitués**
- **La substitution est permise pour les génériques et les quasi-génériques. Elle est interdite pour les médicaments essentiellement similaires** (ex : corticostéroïdes inhalés, patches de trinitrine ou d'estradiol)
- **Concernant les biosimilaires, leur substitution par les pharmaciens est encore interdite, toutefois une loi votée en 2013 prévoit une autorisation en initiation de traitement (attente des décrets d'application)**

Section 3 : Marché officinal des génériques

- **En 2013, les génériques ont représenté 19% en valeur et 31% en volume du marché remboursable officinal**
- **Au sein du répertoire de l'ANSM, la pénétration des génériques est repartie à la hausse depuis 2012 grâce à des mesures incitatives, pour atteindre 78% en volume en 2013**
- **La pénétration des génériques est en effet facilitée par des mesures telles que la prescription en dénomination commune ou le tiers payant contre génériques**
- **A l'inverse, différents facteurs comme la complexité de la pathologie, la marge thérapeutique étroite du médicament ou encore la faible rotation du produit à l'officine peuvent expliquer une résistance à la substitution**

Section 4 : Marché des médicaments essentiellement similaires et biosimilaires

- **Les pénétrations des essentiellement similaires et des biosimilaires n'atteignent pas les forts taux de pénétration des génériques, notamment à cause de l'absence de droit de substitution en pharmacie jusqu'alors**

Résumé

Section 5 : Marché hospitalier des génériques

- Sur le marché hospitalier, l'achat de génériques passe presque exclusivement par des appels d'offres : plus la concurrence est grande, plus les prix peuvent être bas

Section 6 : Les génériqueurs

- Mylan, Biogaran et Teva sont les principaux génériqueurs en 2013, représentant 61% du marché officinal en valeur
- Le marché hospitalier est lui dominé par Fresenius Kabi, Mylan et Baxter mais les profits sont limités à cause d'importantes remises et d'une guerre des prix entre génériqueurs
- Les génériqueurs peuvent identifier et évaluer les leviers de préférence en pharmacie grâce au "*Generics Preference Mix Index*"

Section 7 : Marketing des génériques

- Les principales décisions marketing des génériqueurs peuvent être classées dans les « 4 P », Produit – Prix – Place (distribution) – Promotion – et une catégories supplémentaire : Exclusivité

Section 8 : Stratégies de défense des médicaments princeps

- Les marques princeps peuvent suivre 4 principales orientations stratégiques pour se défendre de la concurrence des génériques, la plupart nécessitant une certaine anticipation :
 - Réduire la taille du marché accessible aux génériques
 - Retarder l'arrivée des génériques
 - Limiter la pénétration des génériques
 - Prendre part au business des génériques

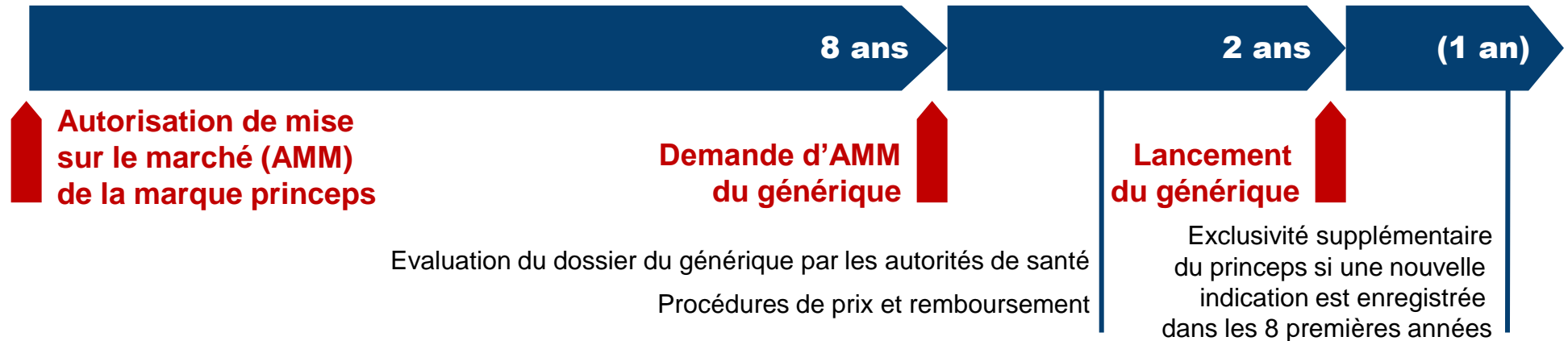
Section 9 : Prévisions pour le marché des génériques

- La croissance du marché des médicaments génériques à l'horizon 2017 devrait se tasser en raisons du ralentissement de la perte de brevets de médicaments princeps et de la saturation en génériques à l'officine

1. Protection de la marque princeps

La règle « 8+2+1 » s'applique aux médicaments enregistrés après novembre 2005 ; auparavant la protection des données de l'AMM du princeps durait 10 ans en France

Exclusivité des données harmonisée en Europe – la règle « 8+2+1 »



- Les génériqueurs peuvent se référer aux données du médicament princeps lors de procédures d'enregistrement abrégées, à condition que ces données soient publiques (donc non protégées)
- La protection des données consiste en :
 - 8 ans d'exclusivité des données du princeps après attribution de l'AMM qui prévient les autorités de santé d'accepter les demandes d'AMM de médicaments génériques
 - 2 ans d'exclusivité sur le marché qui prévient le lancement de génériques qui auraient terminé leur enregistrement avant l'an 10
 - 1 an d'exclusivité supplémentaire sur le marché (repoussant ainsi le lancement des génériques) si, durant les 8 premières années, le princeps obtient une AMM pour au moins une nouvelle indication et uniquement en cas de bénéfice clinique significatif comparativement aux autres médicaments existants
- Cette règle concilie les protections de données de 6 ans (Autriche, Danemark, Finlande, Grèce, Irlande, Portugal, Espagne, Norvège, Islande et pays d'Europe de l'est) et de 10 ans (Belgique, Allemagne, France, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Suède, Royaume-Uni)

2. Définition et statut des génériques

Avec plus de 9150 spécialités correspondant à 445 DCI en Juillet 2014, le répertoire de l'ANSM détermine l'étendue de la substitution générique en pharmacie

Description du répertoire de l'ANSM

Points clés

- Les groupes génériques sont créés pour chaque forme et dosage de la marque princeps
- L'ANSM ne se préoccupe pas des questions de brevets. En conséquence les génériques sont listés dans le répertoire après attribution de leur AMM, alors même que le médicament princeps peut encore être protégé par son brevet
- Les AMM dupliquées de médicaments princeps peuvent également être inscrites au sein d'un même groupe générique, comme l'illustre l'exemple de Xyzall (UCB) et Levrix (officiellement enregistré comme générique de Xyzall)
- Jusqu'ici, l'ANSM a toujours considéré les isomères et les formulations dispersibles en groupes distincts (ex : levocetirizine et fluoxétine)
- Des génériques ont été retirés du répertoire en de rares occasions : Ebastine Alter fut retiré du répertoire et du marché en mars 2007 après que de nouvelles données aient questionné sa bioéquivalence avec Kestin (Almirall)

Exemple d'un groupe avec deux princeps

		Bisoprolol Hemifumarate 1,25mg cpr. pelliculé	Commercialisation
P	▶	CARDENSIEL 1,25 mg bt 30 (Merck Serono)	Nov. 2000
		CARDENSIEL 1,25 mg bt 90 (Meda Pharma)	Avr. 2009
		CARDIOCOR 1,25 mg bt 30 (Meda Pharma)	Déc. 2000
G	▶	BISOCE 1,25 mg bt 30 (Mylan – G. de marque)	Août 2009
		BISOPROLOL SANDOZ 1,25 mg bt 30 (Sandoz)	Sep. 2009
		BISOPROLOL BGR 1,25 mg bt 30 (Biogaran)	Oct. 2009
		BISOPROLOL RATIOPHARM 1,25 mg bt 30 (Teva)	Sep. 2010
		BISOPROLOL RANBAXY 1,25 mg bt 30 (Ranbaxy)	Oct. 2011
		BISOPROLOL EG 1,25 mg bt 30 (EG Labo)	Déc. 2011
		BISOPROLOL ZYDUS 1,25 mg bt 30 (Zydus)	Jan. 2012
		BISOPROLOL TEVA 1,25 mg bt 30 (Teva)	Nov. 2012
		BISOPROLOL TEVA 1,25 mg bt 90 (Teva)	Nov. 2012

Exemple d'un groupe avec un princeps ayant une AMM dupliquée

		Levocetirizine dichlorhydrate 5 mg comprimés	Commercialisation
P	▶	XYZALL (UCB)	Fév. 2002
G	▶	LEVRIX (UCB)	Sep. 2004

3. Le marché officinal des génériques

3.1. Structure & Tendances

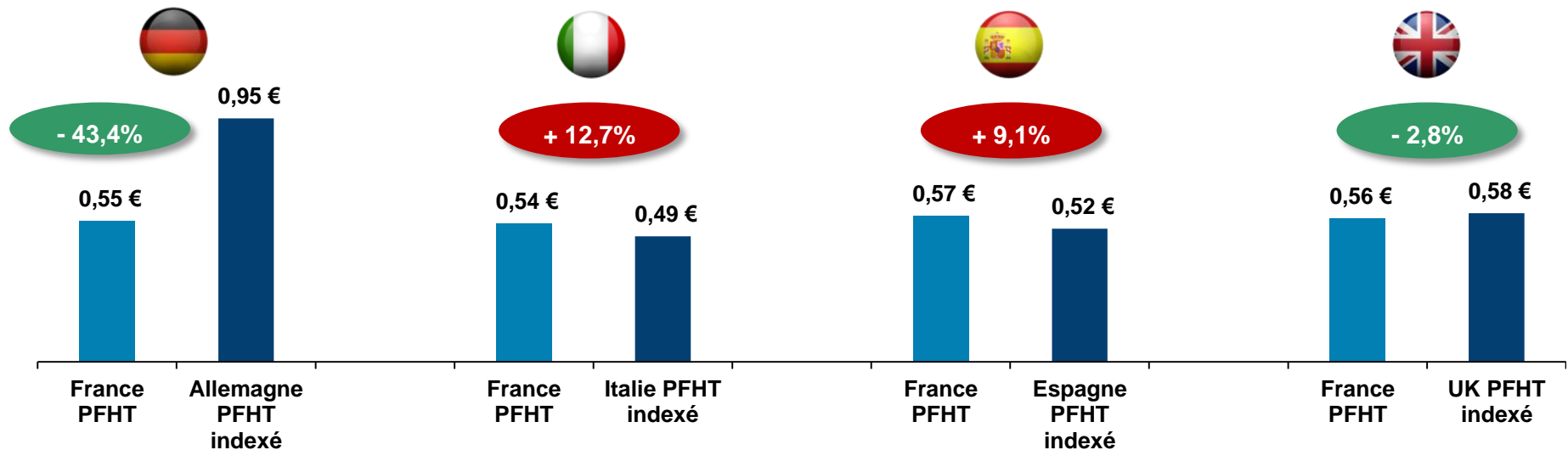
Vis-à-vis de ses voisins européens, le prix moyen des génériques en France se situe aujourd'hui dans la moyenne mais toutefois bien en dessous de l'Allemagne

Comparaison du PFHT¹/unité moyen de générique France - Europe

Périmètre de l'étude en France	Molécules	Unités standard	CA en PFHT
Total répertoire génériques	289	18 367 millions	3,4 Mds €
Base d'analyse : 90% du CA	128	16 074 millions	3,0 Mds €

Analyse faite sur la base : même molécule + même forme + même dosage

Les packagings pouvant être différents entre les pays, IMS a écarté cet écueil en travaillant en PFHT/unité standard (gélule, comprimé, dose de sirop,...)

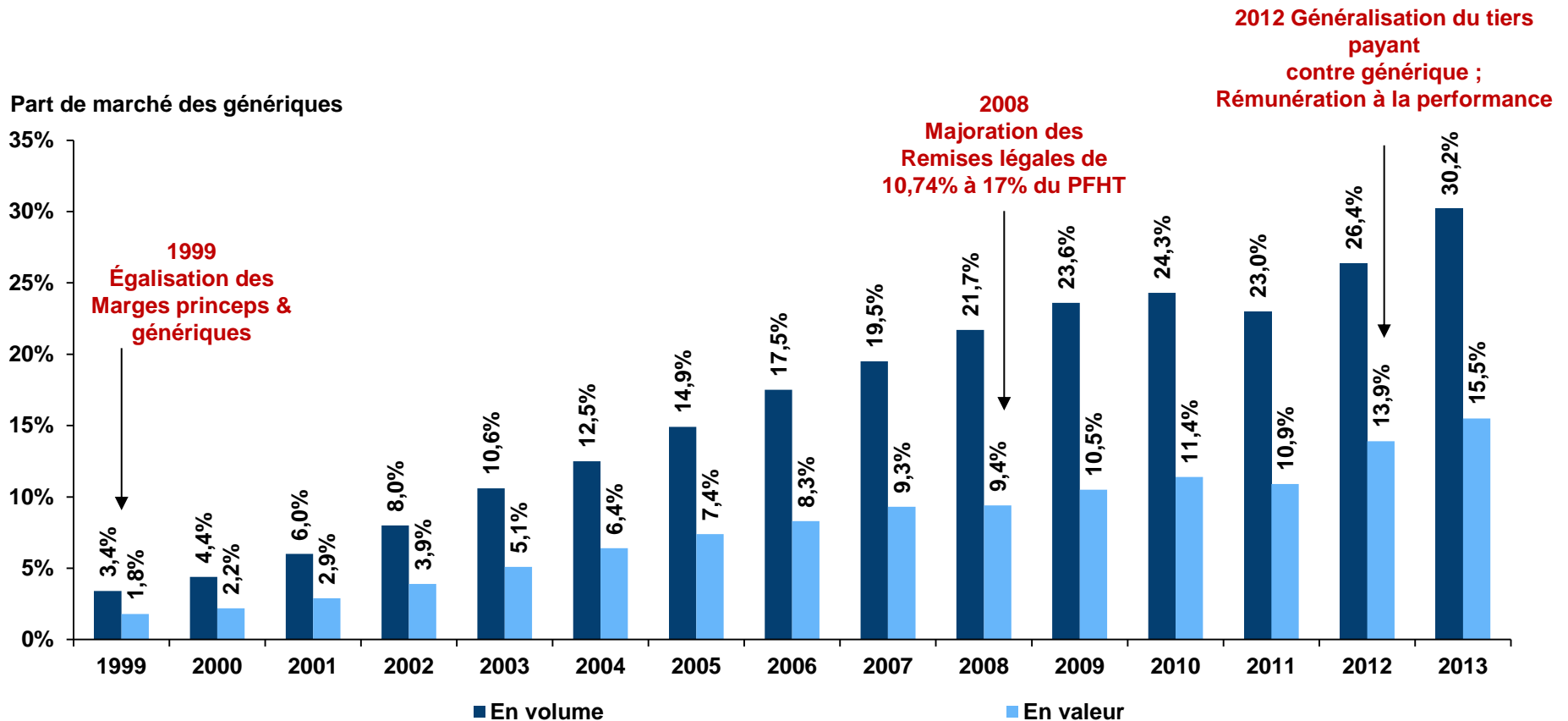


3. Le marché officinal des génériques

3.1. Structure & Tendances

La part de marché des génériques au sein du marché des spécialités des médicaments remboursables est – sauf en 2011 – en croissance depuis 1999

Evolution de la part des génériques dans le marché des spécialités remboursables



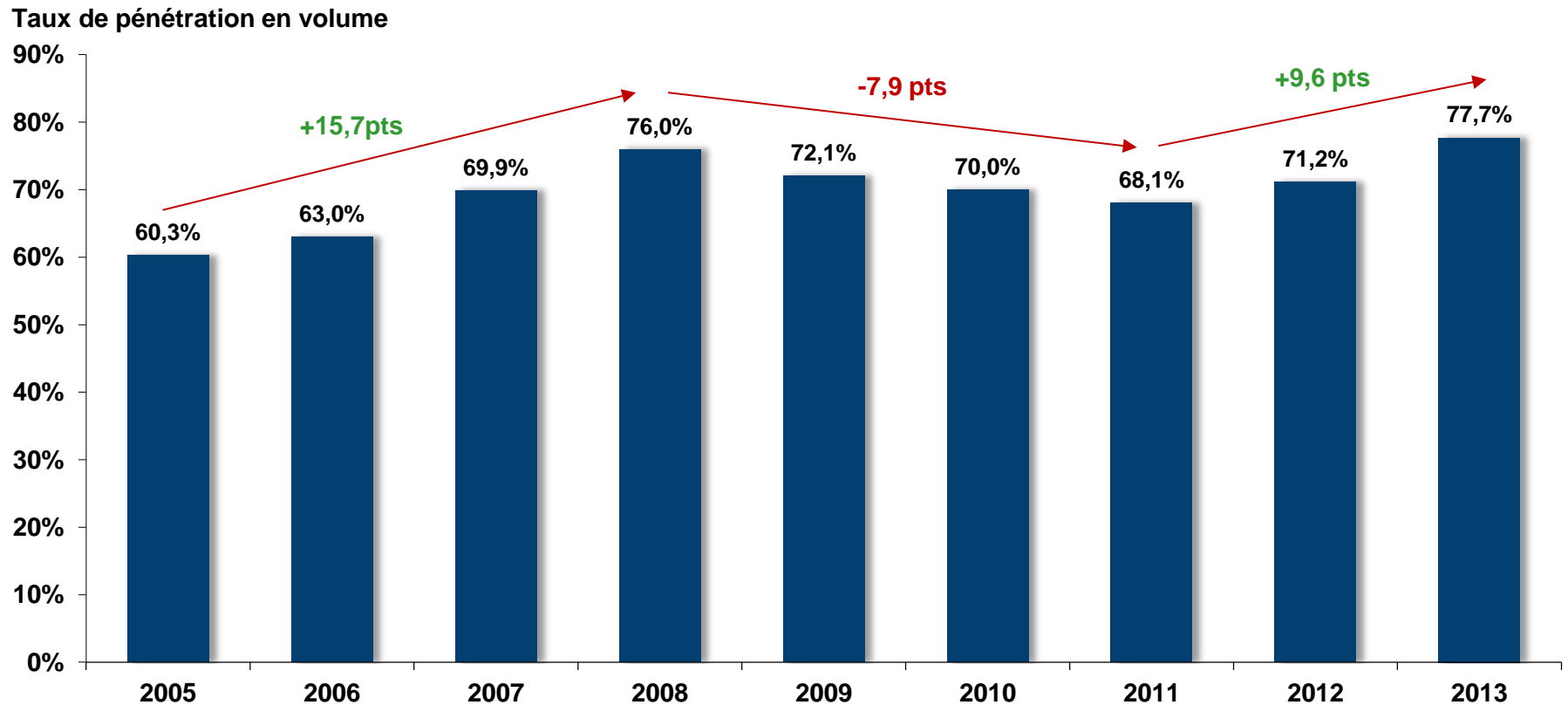
Sources : Rapport de la Cour des Comptes sur les génériques (Sept. 2014) – Analyses Smart Pharma Consulting

3. Le marché officinal des génériques

3.1. Structure & Tendances

Le taux de substitution, qui avait décliné depuis 2008 à cause de l'augmentation des mentions "non substituable", est en hausse depuis 2012 grâce à certaines mesures¹

Evolution du taux de pénétration des génériques



Sources : Tableau de bord GERS SAS – analyses Smart Pharma Consulting

¹ Augmentation de l'objectif national de substitution, introduction d'incitations financières individuelles pour les pharmaciens atteignant certains objectifs sur des groupes génériques déterminés, systématisation du « Tiers Payant » (pas d'avance des frais pour les patients acceptant la substitution)

3. Le marché officinal des génériques

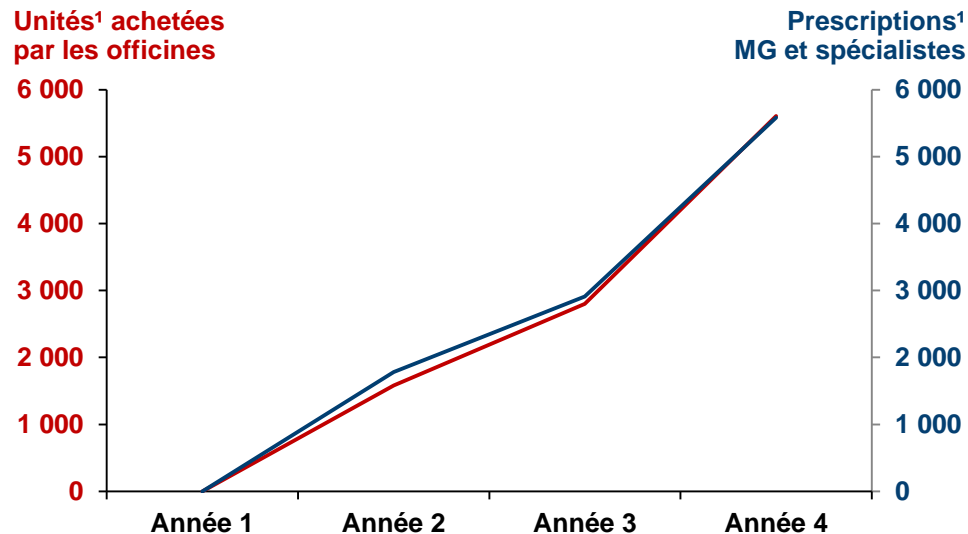
3.1. Structure & Tendances

La dynamique des médicaments génériques diffère de celle des princeps par une influence très forte de la substitution de la prescription du médecin par le pharmacien

Analyse comparative des ventes et des prescriptions au lancement

Princeps

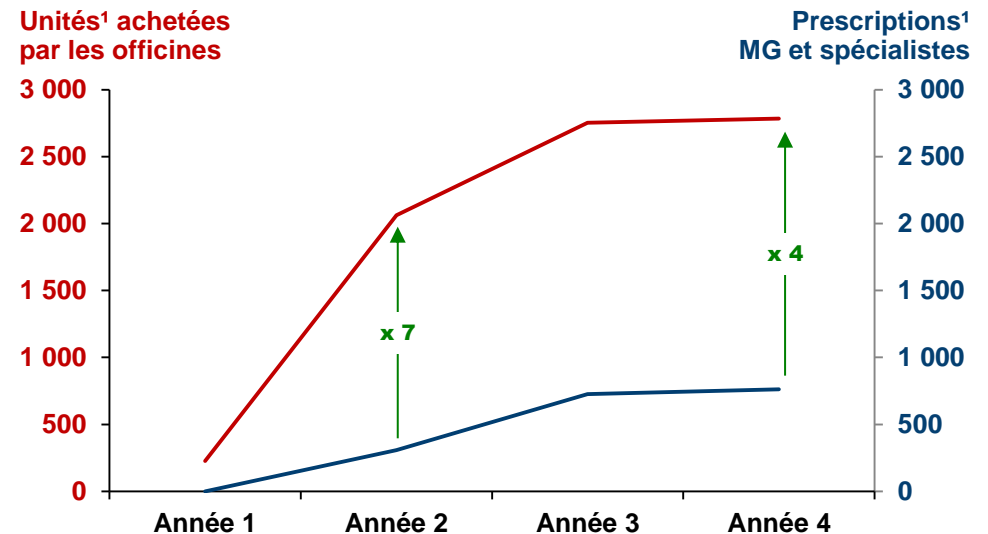
Modèle de CRESTOR (rosuvastatine)



Les deux courbes sont presque superposables en volumes et en dynamique, le pharmacien ne pouvant délivrer autre chose que la marque prescrite

Génériques

Modèle du SEROPRAM (citalopram)



Les deux courbes présentent un écart très marqué, explicable par le fait qu'une grande partie des volumes génériques repose sur la substitution des prescriptions du princeps

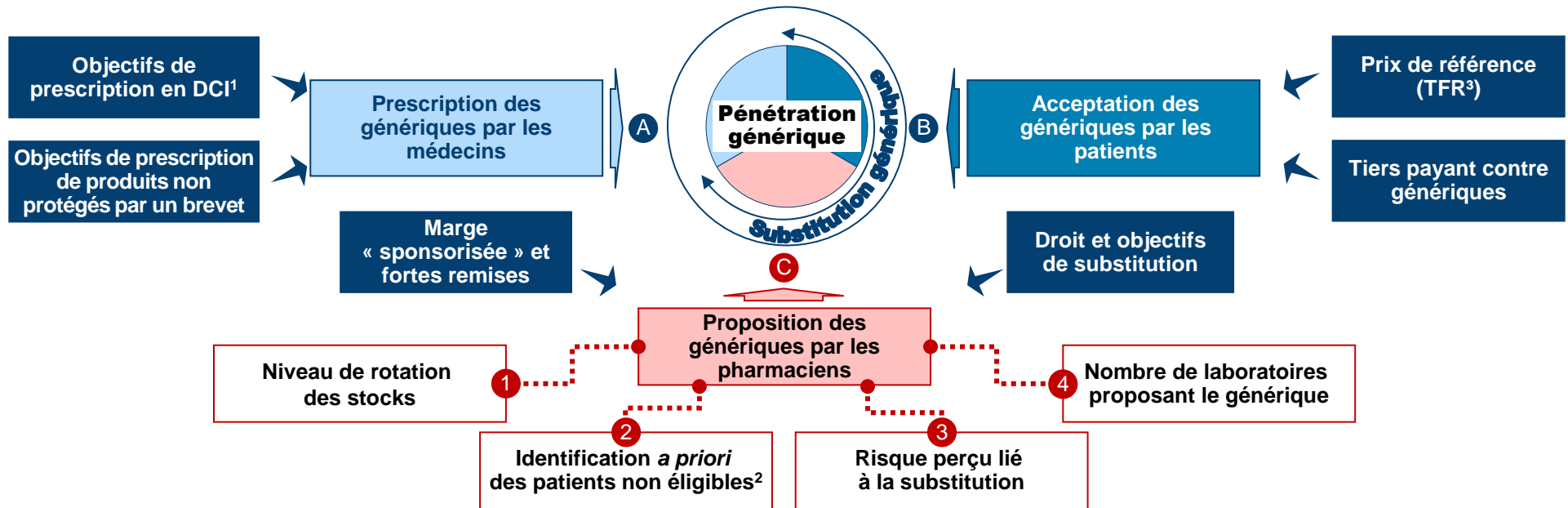
3. Le marché officinal des génériques

3.2. Freins et Leviers

La pénétration des génériques est facilitée par la prescription en DCI et la substitution, les deux étant supportées par des mesures des autorités de santé

Principaux leviers permettant la pénétration des génériques sur le marché officinal

Mesures des autorités de santé en faveur de la pénétration des génériques



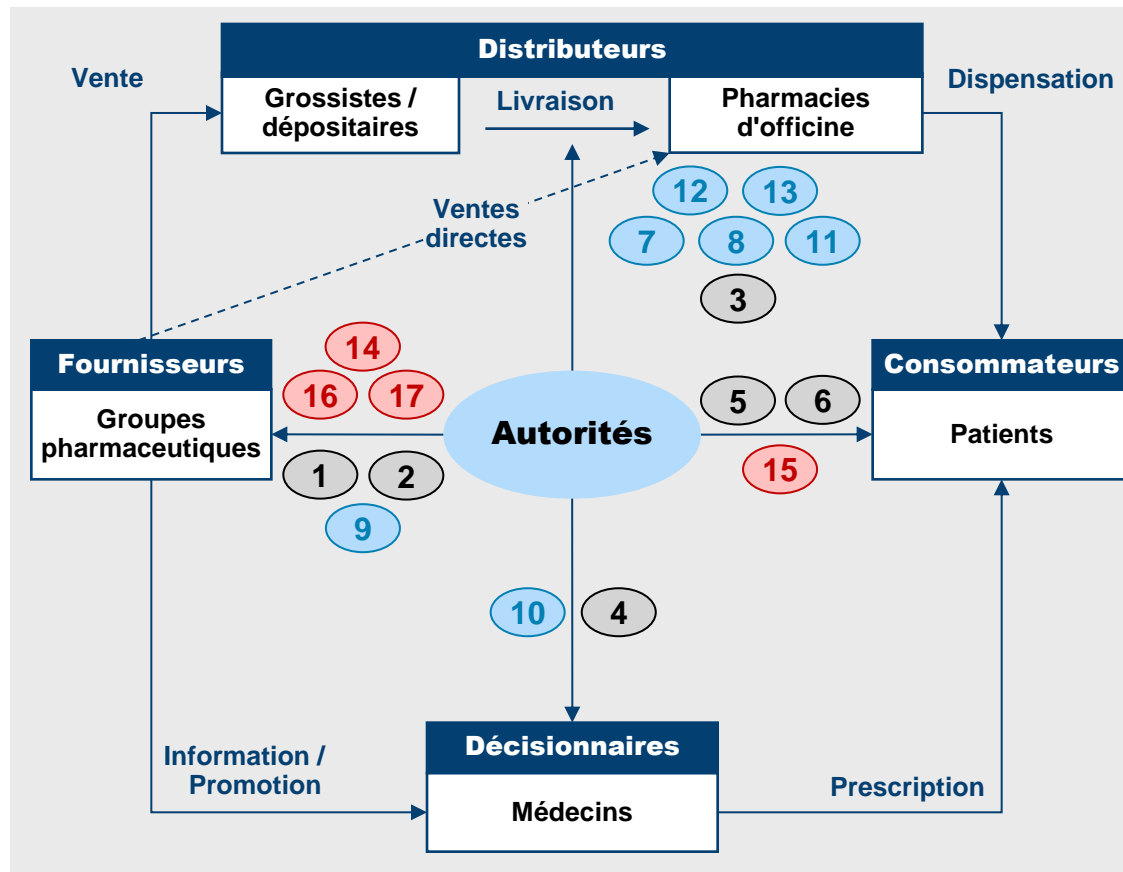
Mesures introduites par les autorités de santé

3. Le marché officinal des génériques

3.2. Freins et Leviers

Les autorités de santé ont mis en place un grand nombre de mesures, au cours des 15 dernières années, pour stimuler le développement du marché des génériques

Mesures gouvernementales relatives au développement des génériques



Mesures gouvernementales	Impact	
	Ventes	Profits
1. Procédure d'enregistrement accélérée	0	0
2. Exemption de taxes sur la promotion des génériques	0	+
3. Création du répertoire de l'ANSM	+	0
4. Objectif de prescription sous DCI à 25% contre la consultation à 20 €	+	0
5. Campagnes publiques d'information	+	0
6. Autorisation d'utiliser des packagings similaires à celui du princeps	+	0
7. Droit de substitution avec égalisation des marges princeps et génériques	+++	0
8. Révision des marges des grossistes et pharmaciens	+++	0
9. Directive Européenne 27/2004 ¹	++	0
10. Informatisation des médecins et logiciels de prescription en DCI	++	0
11. Augmentation des objectifs de subst.	++	0
12. Introduction d'incitations financières	+++	0
13. « Tiers payant contre génériques »	+++	+
14. Instauration du TFR	--	-
15. Loi Dutreil II / Chatel limitant les remises accordées aux pharmaciens	-	0 / +
16. Baisse de prix des molécules du répertoire de l'ANSM	-	--
17. Augmentation du différentiel de prix entre princeps et génériques ²	-	--

Mesures : En noir : faible impact – En bleu : impact positif modéré ou fort – En rouge : impact négatif modéré ou fort

Impact : Élevé : +++ / --- Modéré : -- Faible : - Neutre : 0

Sources : Analyses Smart Pharma Consulting

¹ Les différents sels, esters, éthers, isomères d'un principe actif sont considérés comme un même principe actif, la réalisation d'études et d'essais en vue de l'obtention d'une AMM sont exclus de la protection liée aux brevets – ² Passant de -30% en 1999 à -60% en 2012

3. Le marché officinal des génériques

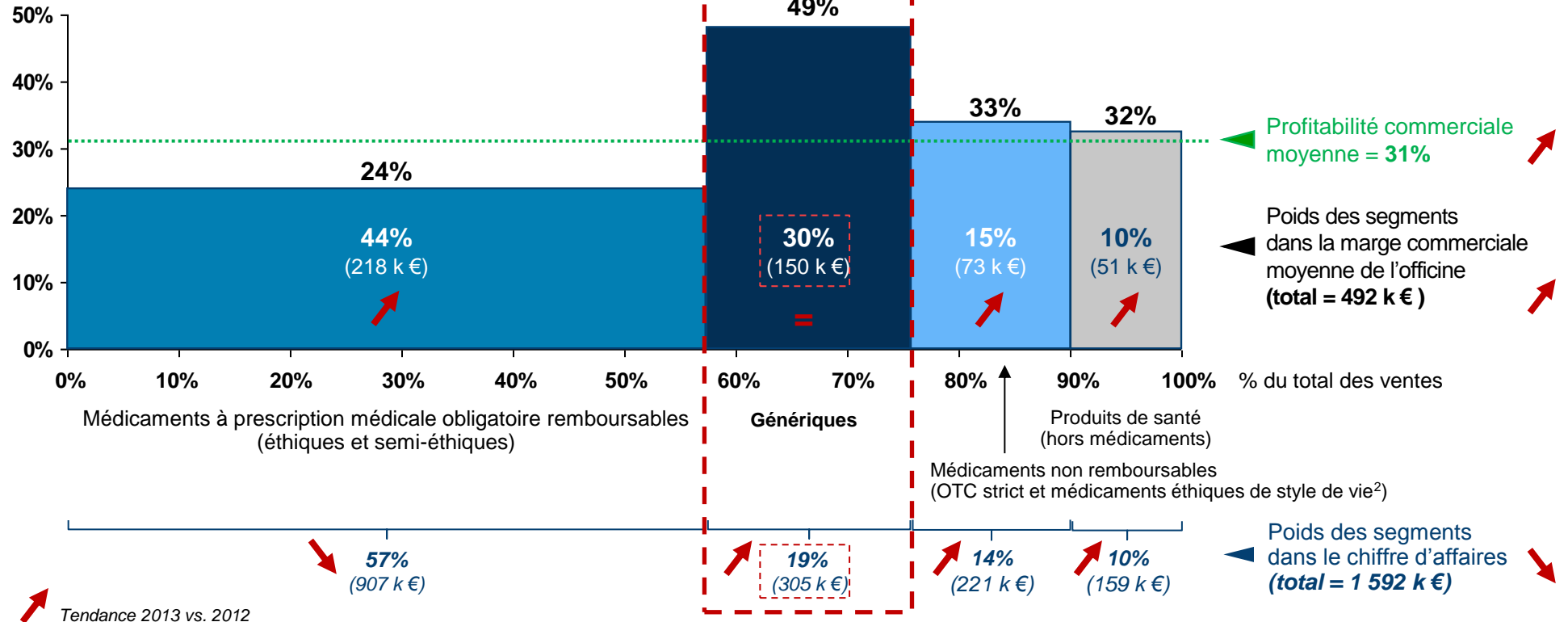
3.2. Freins et Leviers

En 2013, les génériques ont représenté 19% des ventes officinales et 30% de la marge grâce aux importantes remises accordées par les génériqueurs aux pharmaciens

Structure économique de l'activité des officines en France (2013)

Chiffre d'affaires annuel moyen d'une officine en 2013 : 1 592 k €
(prix public hors taxes)

Profitabilité commerciale moyenne par segment¹



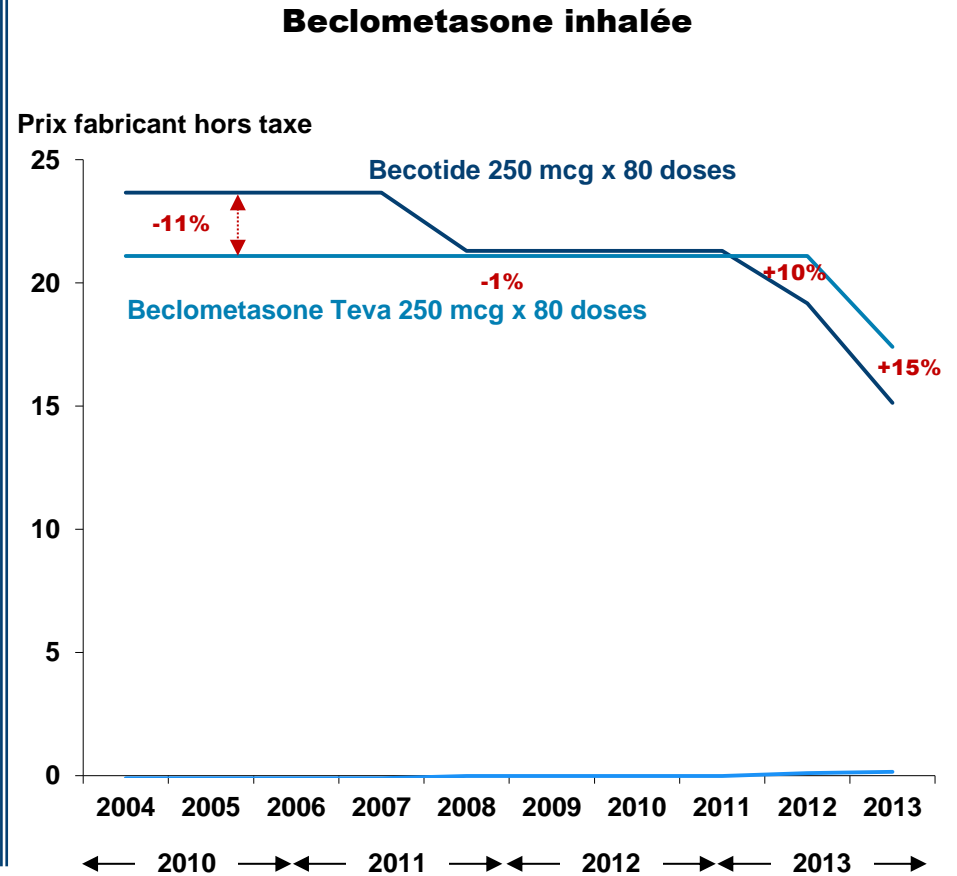
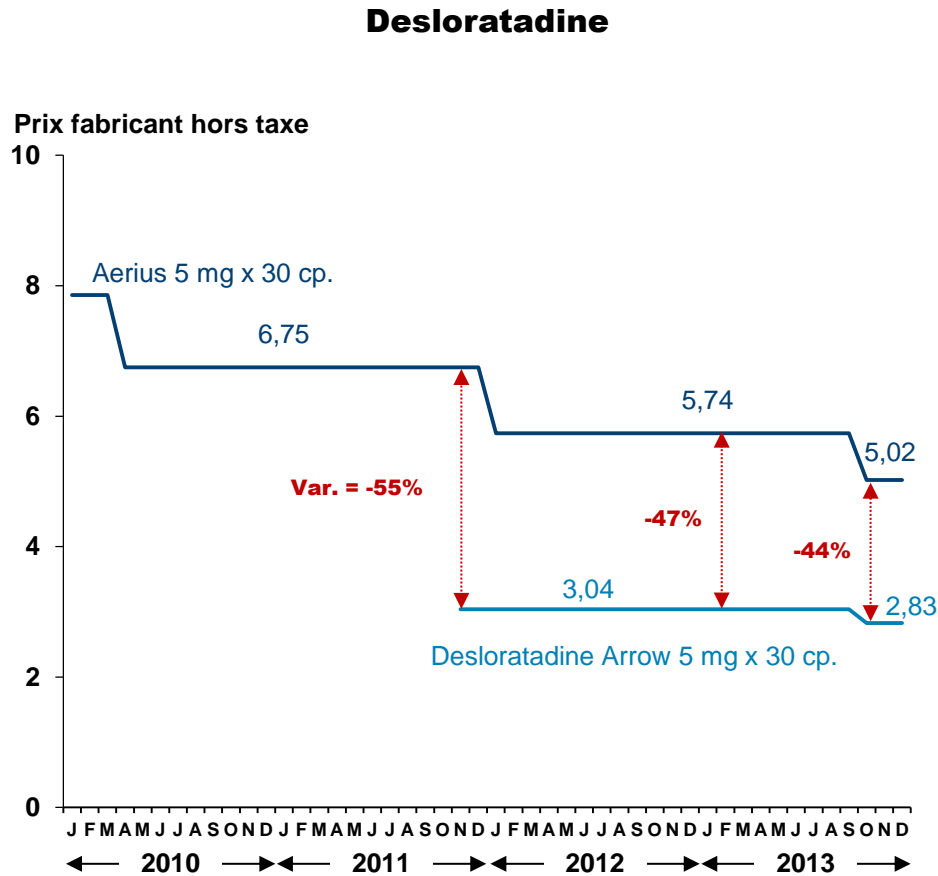
Sources : KPMG (2014) – GERS (2013) – IMS Health (2013) – Analyses Smart Pharma Consulting

¹ Incluant les remises et les avantages commerciaux

4. Marché des médicaments essentiellement similaires et biosimilaires

Pour compenser l'absence de substitution et de remise légale, l'écart de prix entre princeps et essentiellement similaire est souvent plus faible que pour un générique

Evolution du prix des essentiellement similaires en ville



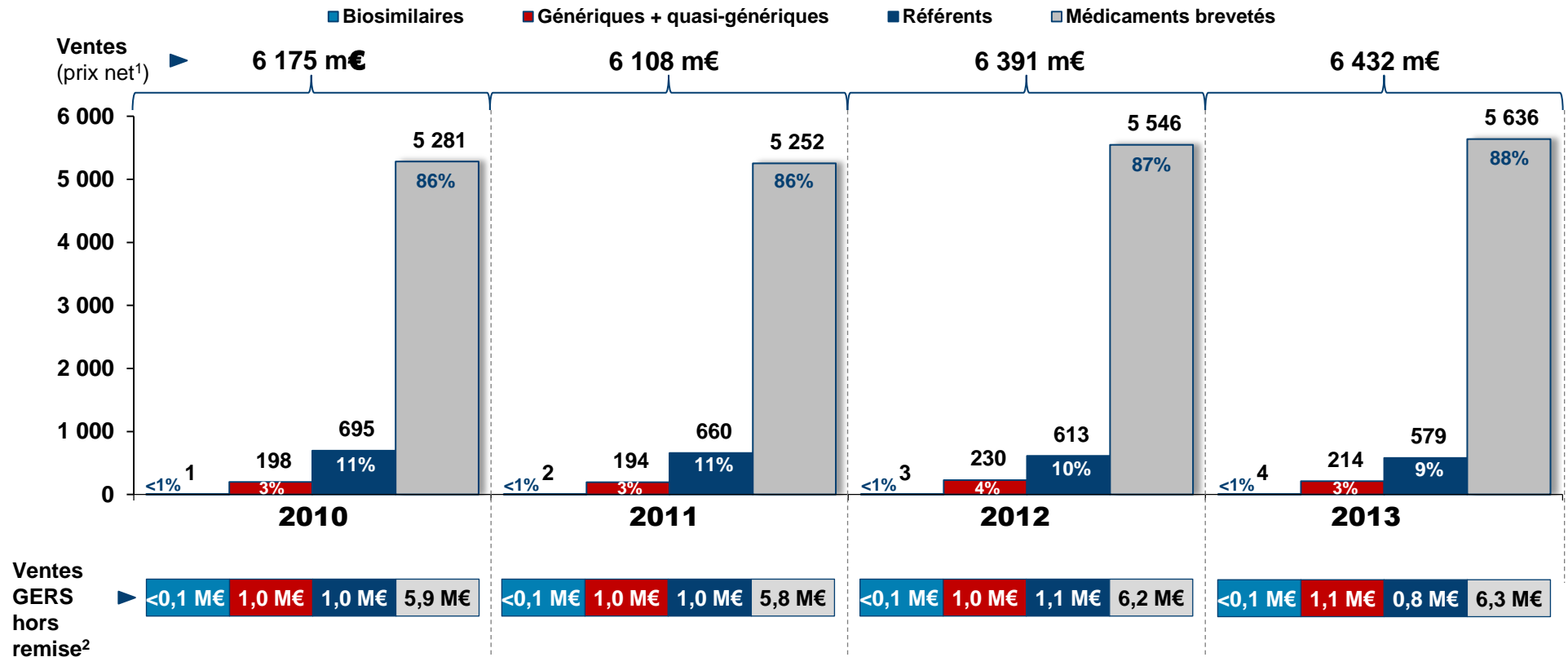
Sources : GERS – Ameli.fr – Journal Officiel – Analyses Smart Pharma Consulting

5. Le marché hospitalier des génériques

La part des génériques sur le marché hospitalier équivaut à environ 3% des ventes en valeur en 2013 et est restée relativement stable depuis 2010

Dynamique des ventes hospitalières

Ventes en valeur – Prix net¹



Sources : GERS hôpital – Analyses Smart Pharma Consulting

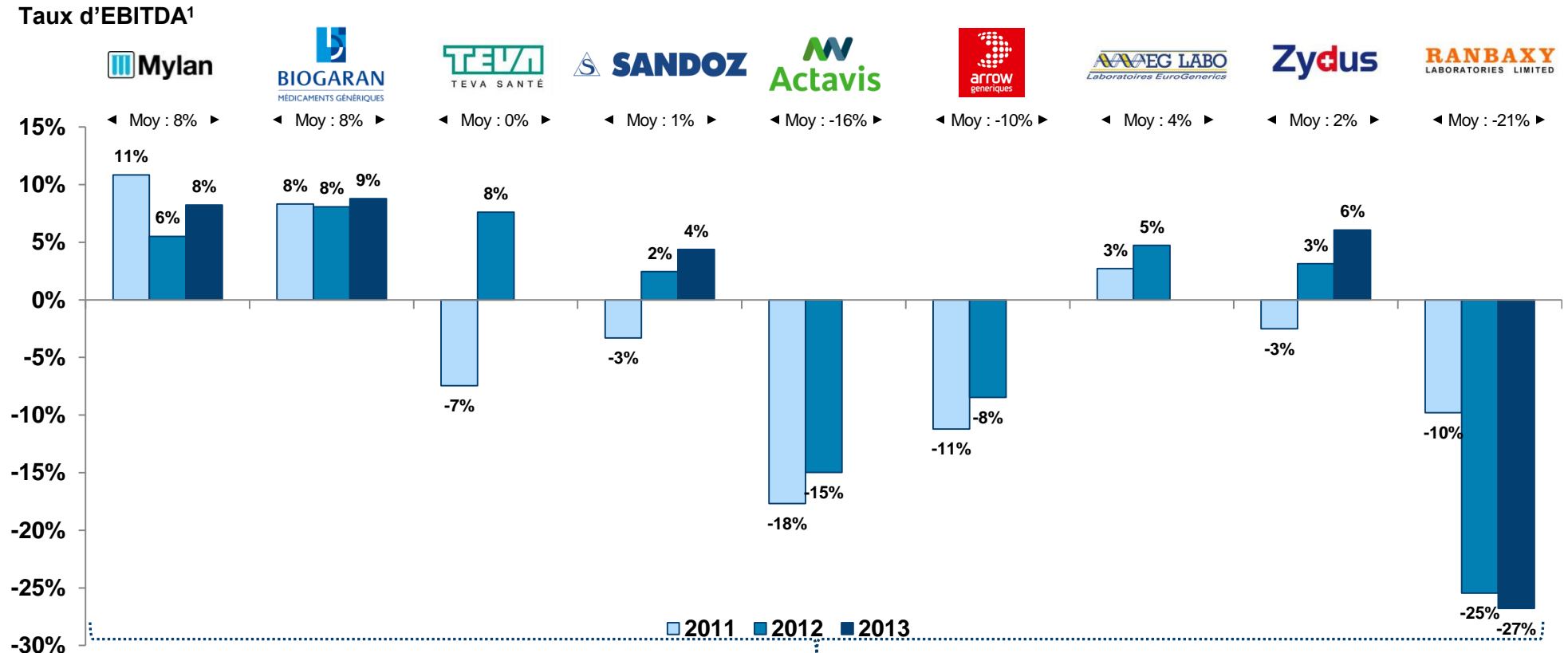
¹ Ventes nettes estimées sur la base des ventes GERS sur lesquelles a été appliquée une remise théorique : 10% pour les médicaments brevetés, 30% pour les référents et 80% pour les génériques et biosimilaires – ² Chiffre d'affaires GERS hors taxes et remise

6. Les laboratoires génériqueurs

6.1. Structure et Tendances

Le taux d'EBITDA des génériqueurs est très variable, seuls les deux principaux acteurs parviennent à maintenir une rentabilité constante

Rentabilité des laboratoires génériqueurs – Taux d'EBITDA



Le taux d'EBITDA est fortement lié à la taille des génériqueurs, les sociétés générant le moins de chiffre d'affaires rencontrant des difficultés à amortir leurs frais de structure de manière pérenne

6. Les laboratoires génériqueurs

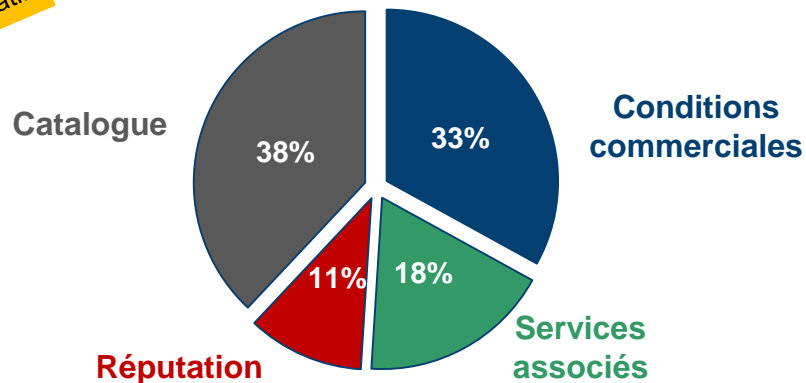
6.2. Generics Preference Mix

L'indice GPM mesure le niveau de préférence des pharmaciens pour un laboratoire génériqueur donné et permet de le comparer à ses principaux concurrents

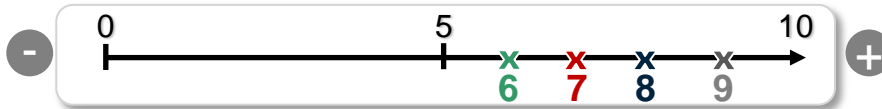
L'indice GPM (*Generic Preference Mix*)

Calcul d'un indice GPM par client

Illustratif



Echelle visuelle analogique



Indice GPM $(38\% \times 9) + (33\% \times 8) + (18\% \times 6) + (11\% \times 7) = 7,9$

- L'indice GPM (*Generic Preference Mix*) est un indicateur synthétique de la position concurrentielle des génériqueurs à l'officine, telle qu'elle est évaluée par les pharmaciens et/ou les équipes officinales
- Cet indice, compris entre 0 (le plus mauvais indice possible) et 10 (le meilleur indice possible), intègre :
 - L'importance relative accordée aux différentes composantes du GPM :
 - Taille et qualité du catalogue
 - Conditions commerciales
 - Services associés
 - Réputation du génériqueur
 - L'appréciation du génériqueur, sur une échelle de 0 à 10, par les pharmaciens et/ou les équipes officinales sur chacune de ces 4 composantes
- L'indice GPM est calculé en faisant une moyenne de l'ensemble des notes obtenues sur chaque composante et pondérées par l'importance relative accordée par chaque client

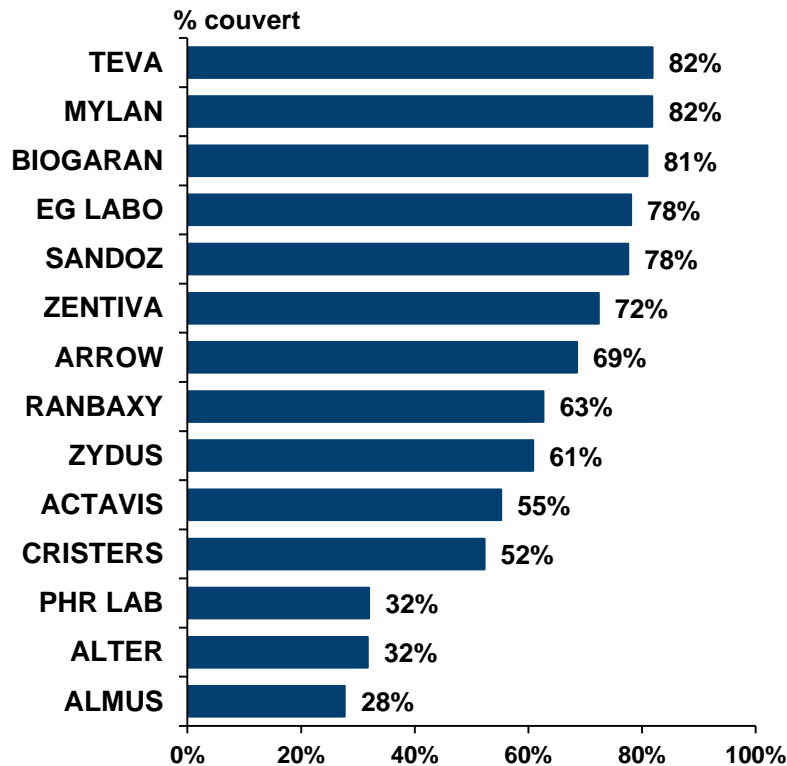
7. Marketing des génériques

7.2. Portefeuille

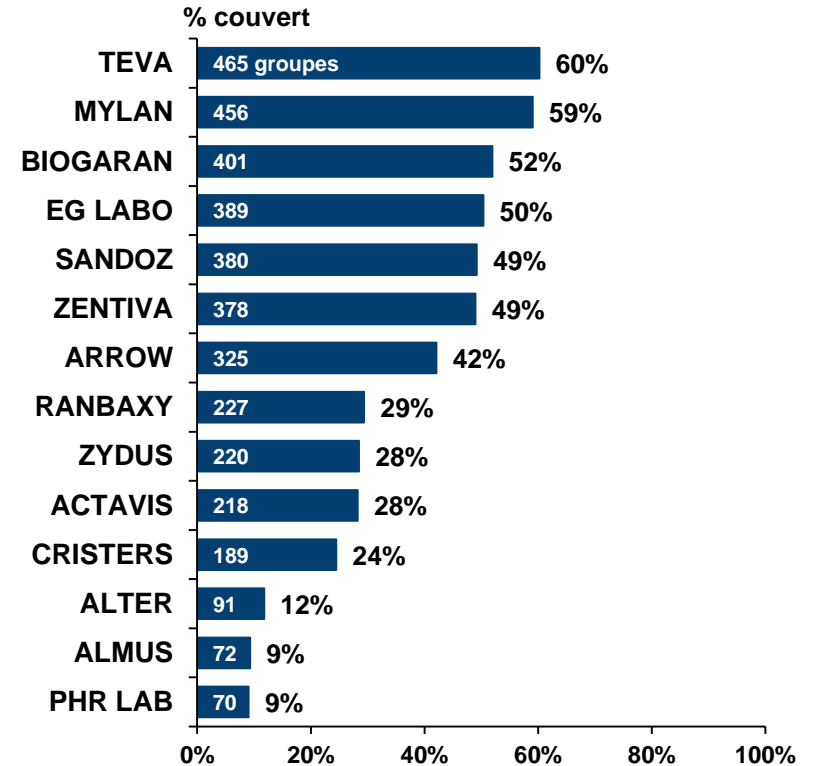
Bien que Teva couvre le plus de groupes génériques et dispose du potentiel de ventes le plus important, il reste le troisième acteur du marché des génériques officinaux

Etendue du portefeuille des principaux génériqueurs

Couverture du répertoire des génériques¹
en % du potentiel de ventes²
(Total potentiel = 5,9 milliards d'€)



Couverture du répertoire des génériques¹
en % des groupes génériques³
(Nombre de groupes génériques = 772)

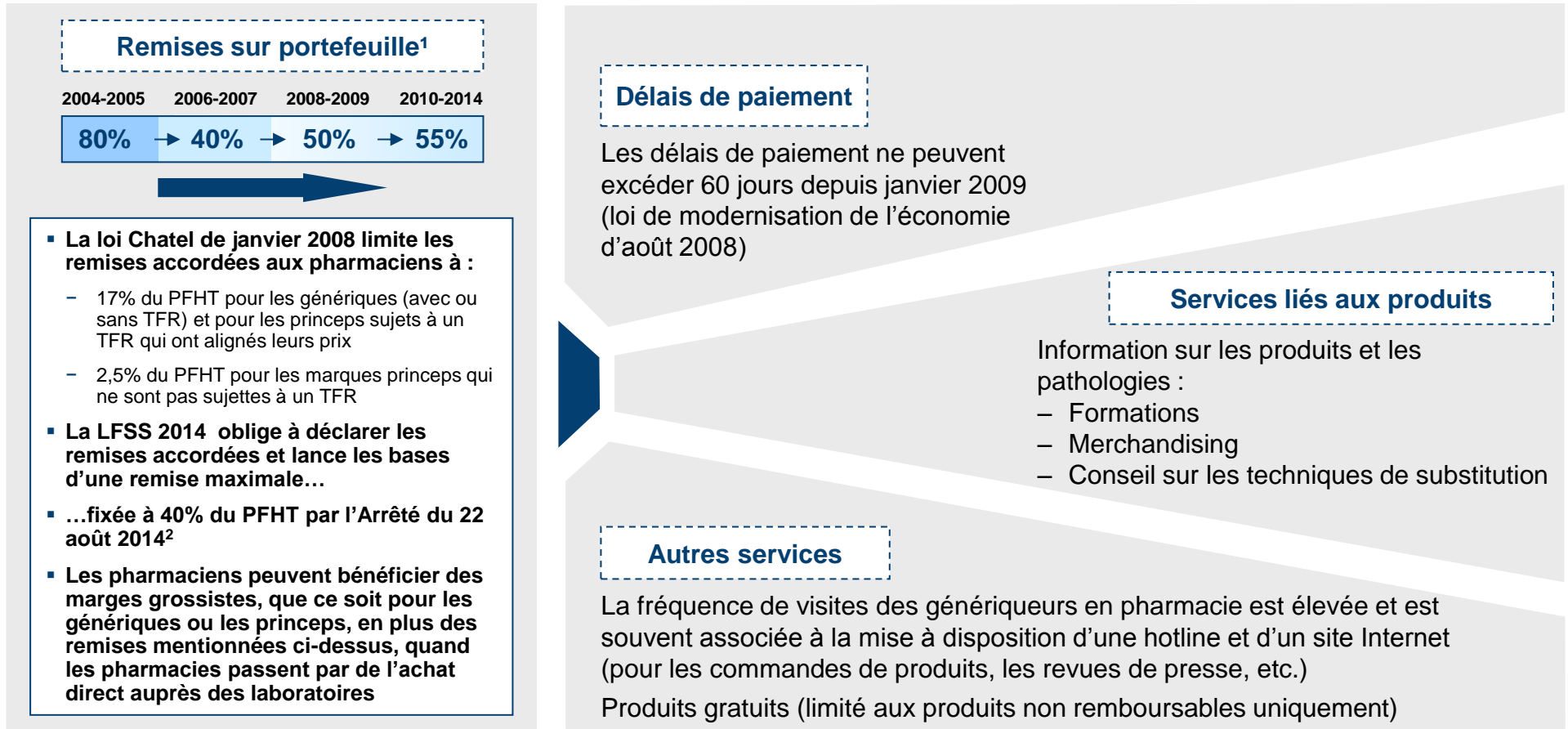


7. Marketing des génériques

7.3. Conditions commerciales en ville

Les génériqueurs proposaient des remises bien au-delà des 17% autorisés par la loi avant la régulation des marges à 40% du PFHT en août 2014

Conditions commerciales accordées par les génériqueurs



¹ Remises basées sur les volumes de commandes de l'ensemble de la gamme du génériqueur ou de certains produits sélectionnés (offre promotionnelle), sur les accords de coopération commerciale et sur les combinaisons de commande avec les produits OTC (cette dernière pratique est toutefois interdite en France) - ² Fixe les plafonds de remises, ristournes et autres avantages commerciaux et financiers assimilés prévus à l'article L. 138-9 du code de la sécurité sociale », paru au JORF n°0198 du 28 août 2014

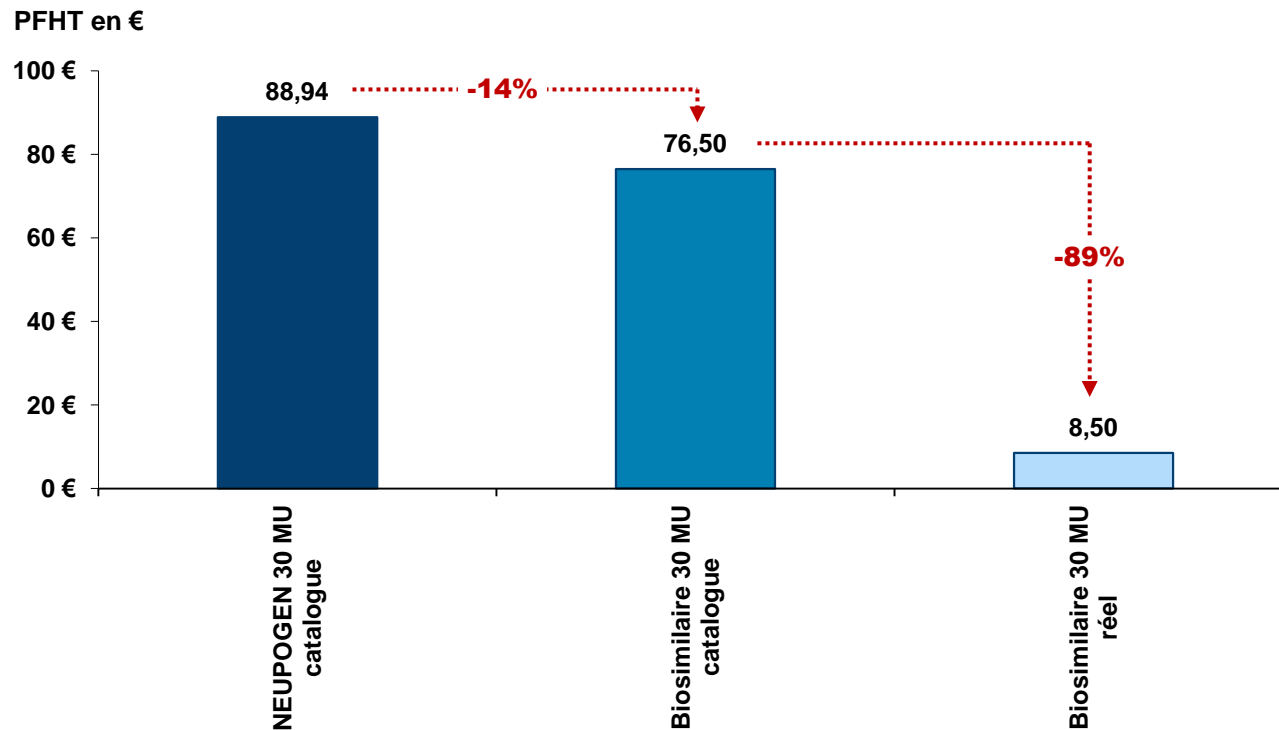
7. Marketing des génériques

7.4. Prix et condition à l'hôpital

Les biosimilaires pratiquent une politique commerciale agressive à l'hôpital pour tenter de s'imposer, proposant près de 90% de remises par rapport au prix catalogue

Prix des biosimilaires à l'hôpital

Cas des biosimilaires du Neupogen (figrastim) (2014)



Commentaires

- Le filgrastim, comme les érythropoïétines, sont surtout délivrés en officine et ne sont, à l'heure actuelle, pas encore substituables
- La prescription initiale hospitalière représente donc un important levier de pénétration des biosimilaires en ville, segment de marché sur lequel les acteurs gagnent de l'argent
- L'enjeu pour les acteurs du marché des GCSF comme pour celui des EPO est d'être référencé et prescrit à l'hôpital pour optimiser les chances de figurer sur les prescriptions de sortie hospitalières
- Pour ce faire, les génériqueurs accordent des remises aux établissements hospitaliers proches de 90%

7. Marketing des génériques

7.5. Distribution

Les marques génériques de distributeurs telles qu'Almus d'Alliance Healthcare peuvent être un moyen pour les souscripteurs d'augmenter leur marge

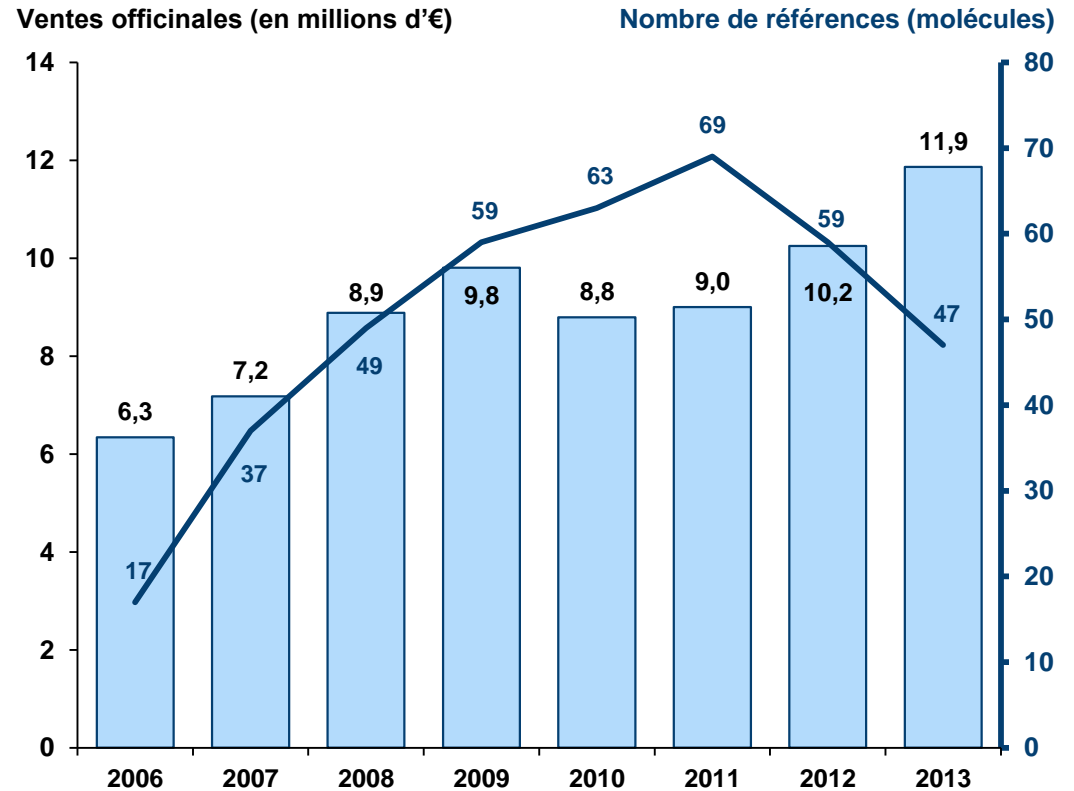
Les marques génériques de distributeurs¹ – Exemple d'Alliance Healthcare

Initiative

- **Lancement d'Almus en 2006 via un partenariat avec Biogaran et Arrow** (et dans une moindre mesure avec Ranbaxy et Sandoz)
- **Forte ambition de pousser Almus à capturer les ventes de génériques sur le long terme** (à court termes, le bénéfice pour les compagnies partenaires semble être d'accéder aux pharmacies non couvertes en vente directe. De plus, Almus n'est pas proposé dans les pharmacies travaillant avec les partenaires en vente directe)

Rationnel

- **Almus est censé être une pure offre logistique pour capturer les ventes directes perdues mais aussi pour mieux contrôler les marges sur les génériques**
- **Il ne semble pas y avoir de guidelines européennes pour le développement d'Almus, sa gestion est plutôt laissée aux filiales**



7. Marketing des génériques

7.6. Promotion

La promotion des copies est généralement effectuée avec l'aide d'un réseau de forces de ventes

Promotion selon le statut de « copie » et par cible

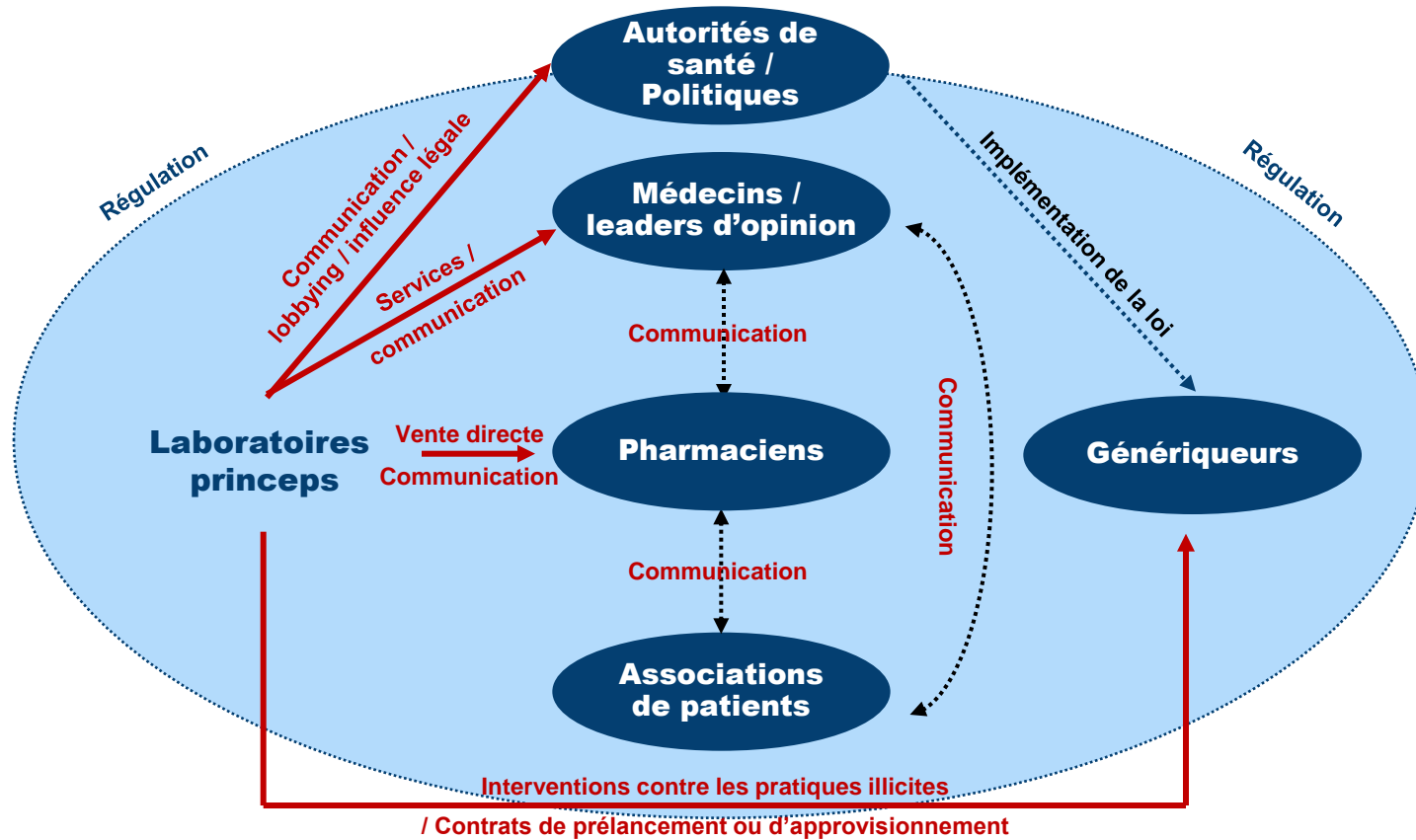
	Génériques	Médicaments essentiellement similaires		Biosimilaires
Substitution	Autorisée	Non autorisée		Prochainement autorisée
Cible	Pharmaciens	Pharmaciens	Médecins	Médecins
Branding	DCI + nom de laboratoire	DCI + nom de laboratoire	Nom de marque	Nom de marque
Exemples	Simvastatine Biogaran	Beclometasone Teva	Vitalogink (Mylan)	Omnitrope (Sandoz)
Approche	<ul style="list-style-type: none"> Les génériqueurs veulent pousser la substitution Pas de différenciation au niveau des caractéristiques produit (identiques au princeps) Pas de différenciation au niveau du prix (fixé par les autorités, identique pour tous les génériques) Différenciation sur les remises (approche de portefeuille) 	<ul style="list-style-type: none"> Les représentants de certains génériqueurs encouragent une substitution « illégale » par les pharmaciens Pas de différenciation au niveau des caractéristiques produit (identiques au princeps) Pas de différenciation au niveau du prix (proche de celui des génériques) Différenciation sur les remises (approche de portefeuille) 	<ul style="list-style-type: none"> Les génériqueurs tentent de pousser leur prescription par switch ou en initiation Différenciation sur les caractéristiques produit (ex : dispositif d'inhalation dans l'asthme) et/ou le prix (bien que supérieur aux génériques) Visite médicale nécessaire (approche individuelle) 	<ul style="list-style-type: none"> Les génériqueurs tentent de pousser leur prescription par switch ou en initiation Différenciation sur le prix (bien que supérieur aux génériques) et sur les services aux médecins (ex : recherche clinique) Visite médicale nécessaire (approche individuelle)

Sources : Analyses Smart Pharma Consulting

8. Stratégie de défense des laboratoires princeps

Pour se protéger, les laboratoires princeps peuvent agir au niveau des autorités de santé, des médecins, des pharmaciens et directement sur les génériqueurs

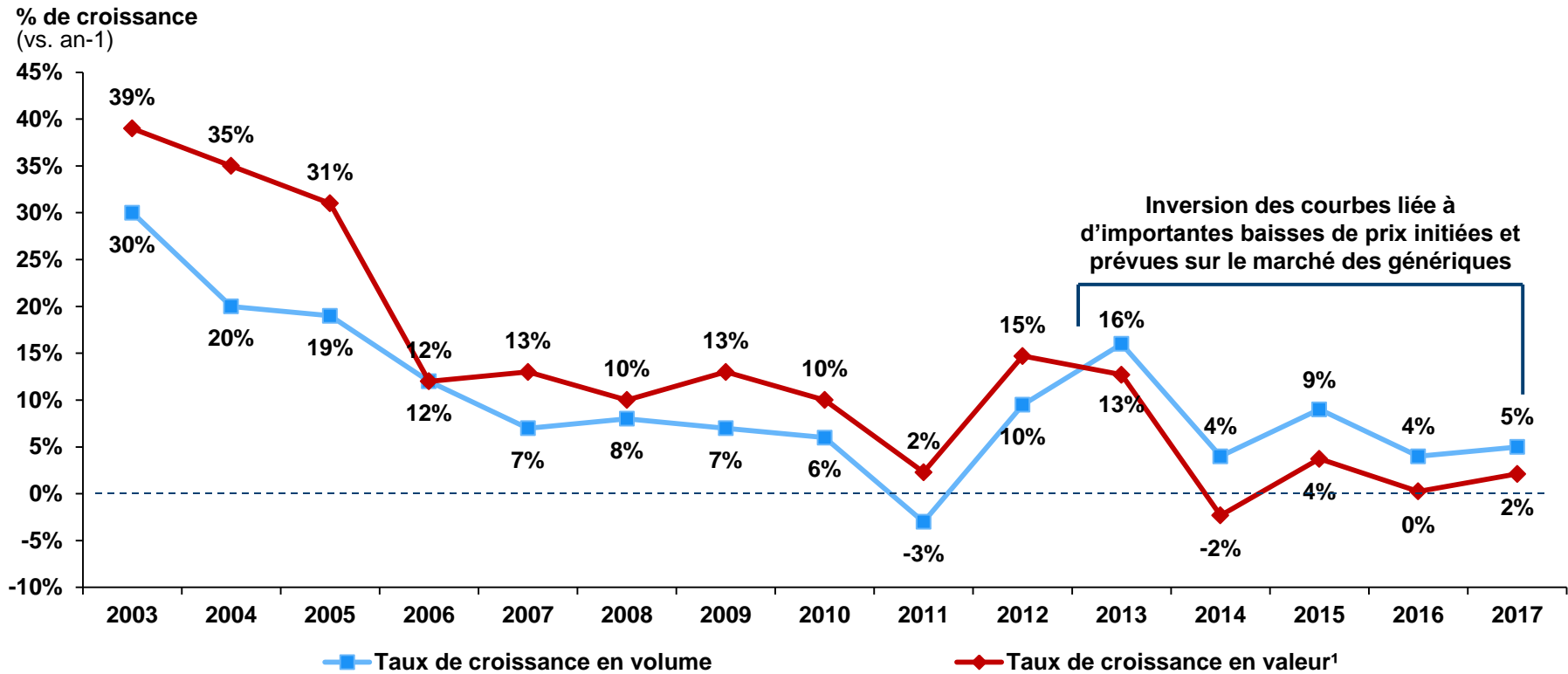
— Parties prenantes impliquées dans la stratégie de défense des médicaments princeps —



9. Prévisions pour le marché des génériques

La croissance du marché officinal des génériques devrait s'essouffler d'ici 2017 à cause de la baisse des pertes de brevets et de la pression sur les prix

— Prévisions de ventes de génériques remboursables sur le marché officinal – Croissance —

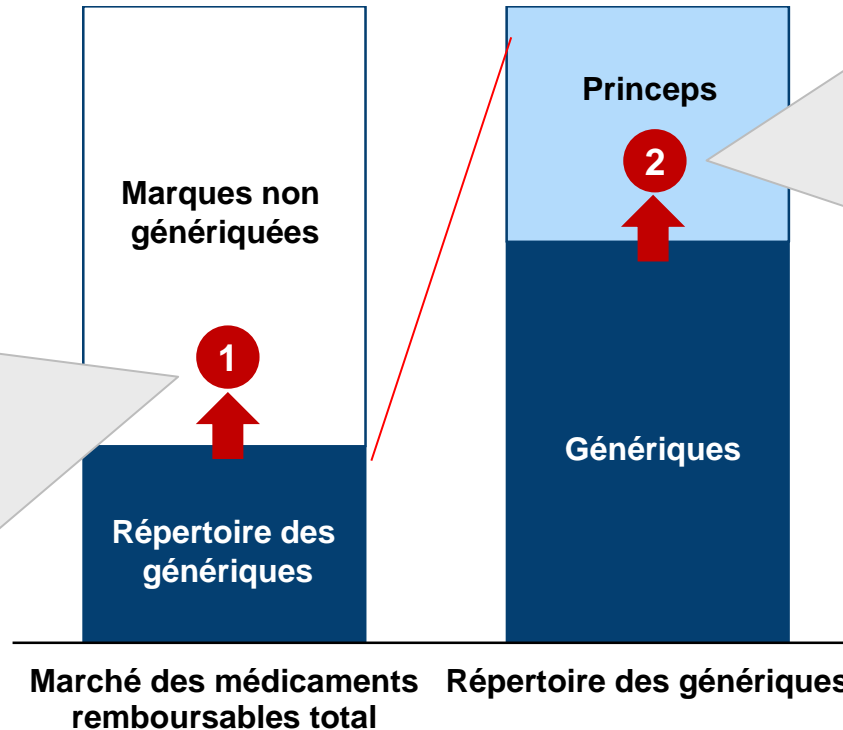


Conclusion

Pour dynamiser le marché officinal des génériques, les autorités pourraient élargir la définition des génériques et agir au niveau des médecins

Mesures gouvernementales pour dynamiser le marché officinal des génériques

- Elargissement du répertoire des génériques en incluant les topiques, sprays, différents sels, esters, éthers, formes orales à libération modifiée, quasi génériques, etc.
- Incitations financières des médecins pour augmenter leurs prescriptions dans le répertoire des génériques et introduction de "jumbo classes"¹



- Obligation et incitation financière des médecins à prescrire en DCI
- Pénalités pour les médecins inscrivant la mention « Non Substituable » sans raison
- Campagnes grand public du ministère de la santé, de l'Assurance Maladie ou du GEmMe sur les génériques