

Cendrine Barthelmé

La réglementation des médicaments
génériques, un interface entre droit
communautaire et droit national

eurypa

Institut européen de l'Université de Genève

Table des matières

Remerciements	IV
Abréviations	V
Introduction	1

PREMIERE PARTIE Médicaments génériques ou l'empirisme logique d'un régime juridique

<i>Médicaments génériques : de l'altruisme à l'utilitarisme</i>	11
La consécration d'un statut autonome	12
L'effectivité du concept de médicaments génériques	22
<i>Médicaments génériques ou la consécration de l'opportunisme en santé publique</i>	33
La prévalence de la logique commerciale	34
L'arbitrage du conflit entre fabricants de génériques et laboratoires d'innovation	46

II

DEUXIEME PARTIE

Les enjeux d'un régime juridique « sur mesure »

<i>La remise en question du principe de précaution comme fondement de la sécurité sanitaire</i>	59
Médicaments génériques ou la précaution revisitée	60
Vers un repli du principe de précaution en matière de médicaments génériques	71
<i>Médicaments génériques et responsabilité</i>	76
Un régime de responsabilité calqué entre Etats et Communauté	77
Un régime de responsabilité de la Communauté trop rigide	89
Conclusion	97
Bibliographie	101

III

« *A mes parents,* »

Remerciements

Tous mes sincères remerciements vont à Monsieur le Professeur Nicolas Levrat pour ses conseils, son soutien et sa disponibilité, à Madame le Professeur Laurence Boisson de Chazournes pour avoir prêté une attention toute particulière à ce travail ;

A Monsieur le Professeur Michel Bélanger pour m'avoir permis d'effectuer l'immense majorité de mes recherches à l'IRDPB de l'Université Montesquieu Bordeaux IV ;

A Thierry Barthelmé pour son soutien et ses nombreuses explications ;

A Jean-Marc Membrez, Ioana Raducu et Maria Zamora pour leur amitié et leurs conseils ;

A mes amis spécialement Sònia, Alexandra, Aldonza et Guillaume.

Abréviations

AFSSAPS	Agence française pour la sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CAA	Cour administrative d'appel
CCP	Certificat complémentaire de protection
CE	Conseil d'Etat
CE Ass.	Conseil d'Etat, Assemblée du contentieux
CE Sect.	Conseil d'Etat, Section du Contentieux
CECA	Communauté du charbon et de l'acier
CJCE	Cour de justice des Communautés européennes
CSP	Code de la santé publique
DCI	Dénomination commune internationale
EEN	Excipients à effet notoire
EMA	European medicines agency
JOCE	Journal officiel des Communautés européennes
JO	Journal officiel de la République Française
OMS	Organisation mondiale de la santé
PLFSS	Projet de loi de financement de la sécurité sociale
RDSS	Revue de droit sanitaire et social
TFR	Tarif forfaitaire de responsabilité

Le catalogue général
des publications est disponible
sur le site de l'Institut européen:

www.unige.ch/ieug

Publications euryopa

Institut européen de l'Université de Genève
2, rue Jean-Daniel Colladon • CH-1204 Genève

Télécopie/fax +41 22 -379 78 52

euryopa vol. 46-2007
ISBN 978-2-940174-47-8
ISSN 1421-6817

© Institut européen de l'Université de Genève
Septembre 2007

Introduction

« Les médicaments sont pour les gens, pas pour les profits »

George W. Merck¹

A l'heure actuelle la plupart des pays européens doivent faire face à une crise de leurs systèmes de protection sociale pour ne pas dire de leurs systèmes de santé en général. Les déficits progressent parallèlement à l'augmentation des dépenses de santé tant au niveau du coût que de la quantité des soins dispensés.

Afin de pallier cette escalade, diverses réformes structurelles ont été mises en place par les pouvoirs publics nationaux dans l'optique d'une meilleure maîtrise des coûts et à terme d'une réduction significative.

Les médicaments sont particulièrement visés par ce type de réformes même s'ils ne constituent pas la première source de déficit contrairement aux soins hospitaliers qui sont autrement plus lourds à prendre en charge. Quoiqu'il en soit, les pouvoirs publics ont été amenés à s'intéresser de très près aux médicaments génériques comme moyen palliatif de gestion des coûts de santé publique. L'avènement des génériques, va marquer le passage de l'abandon du modèle économique traditionnel de prise en charge des frais par l'Etat à la responsabilisation des acteurs de santé comme des usagers du système.

L'intérêt que les pouvoirs publics ont manifesté est double et correspond à l'ambivalence de leur rôle à la fois d'acteur sanitaire, en raison de leur mission de promotion de la santé, et de régulateur économique dans la mesure où ils supportent l'immense majorité des dépenses de santé². Ainsi, ils ont intrinsèquement des intérêts divergents qui vont devoir être conciliés.

¹ *Time*, 18 août 1952.

² A tout le moins dans les Etats à forte couverture sociale.

Cependant, il serait illusoire de croire aujourd'hui que la réduction des dépenses de santé se situe simplement dans un contexte national. Bien au contraire, l'Union européenne joue un rôle majeur pour la réussite de tels projets. En effet, même si la santé publique a longtemps été un des domaines par excellence de l'expression de la souveraineté nationale, depuis les débuts de la construction européenne elle est présente comme compétence partagée de l'Union avec les Etats.

Ainsi, on trouve la première référence dans le traité CECA qui prévoyait une aide au financement dans la lutte contre les pneumoconioses des mineurs.

Par la suite, ses compétences n'ont cessé de s'étendre et se trouvent actuellement consacrées dans un article généraliste, l'article 152 TCE qui dispose qu'un « niveau élevé de protection de la santé humaine est assuré dans la définition et la mise en œuvre de toutes les politiques et actions de la Communauté »³.

L'alinéa suivant, en précisant que « l'action de la Communauté complète les politiques nationales... »⁴, va bien au-delà du simple fait de décrire le tandem Etat/Communauté, mais montre la préoccupation essentielle de couvrir l'ensemble de l'espace sanitaire européen par une réglementation efficace et effective de manière à éviter le risque d'un « trou » sanitaire.

Les médicaments génériques en cela sont une illustration pertinente. Aussi afin de permettre une réflexion dynamique, il sera fréquent d'avoir une mise en perspective entre la réglementation communautaire et la réglementation française ce qui n'exclura pas ponctuellement une analyse comparative avec les autres pays de l'Union. Mais avant d'entrer davantage dans les détails, il semble opportun de s'arrêter quelques instants sur la notion même de « médicament ».

Le médicament a été défini par la directive européenne 65/65/CEE du 26 janvier 1965. Elle dispose que le médicament est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales⁵ ; toute substance ou composition pouvant être

³ Article 152 al 1 TCE.

⁴ Article 152 al 2 TCE.

⁵ Nous nous attacherons ici exclusivement aux médicaments à usage humain.

administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques chez l'homme ou l'animal »⁶.

L'article L5111-1 du Code de la santé publique en France reprend la même définition transposée par l'ordonnance du 23 septembre 1967, modifiée le 31 décembre 1971 et le 10 juillet 1975.

L'existence d'une définition aussi stricte se justifie par la nature particulière du produit auquel elle s'attache. D'une part, parce qu'il touche à la santé du consommateur et de façon plus large au champ de protection qui l'entoure, d'autre part en raison des implications de santé publique et de sécurité sanitaire.

Par ailleurs, des critères stricts sont essentiels afin de déterminer avec précision le champ d'application de la définition qui va conditionner le régime juridique du produit visé.

Spécialement cela vise les conditions de commercialisation (autorisations de mise sur le marché,) qui supposent un rapport bénéfique/risque favorable, ainsi que les conditions de prescription, et de délivrance (en référence au monopole pharmaceutique)⁷.

Le médicament est donc un produit strictement encadré ce qui revêt une importance particulière quand on met en perspective la notion de médicament générique avec les notions de « copies conformes et copies approximatives »⁸.

La notion de « médicament générique » est somme toute assez facile à appréhender de prime abord. Cependant, ce n'est qu'une impression dans la mesure où elle peut varier selon que l'on se place sur un plan commercial, ou sur un plan sanitaire. En effet, une des particularités du médicament et a fortiori du médicament générique est d'avoir une double nature à la fois économique et médicale.

⁶ Directive 65/65 CEE du 26 janvier 1965 JOCE 9 février 1965, n° L 22, p. 17.

⁷ L'article 4211-1 du Code de la santé publique garantit un monopole à tous les pharmaciens pour tout ce qui concerne la préparation, la vente et la dispensation des médicaments. Il s'agit donc d'un monopole légal.

⁸ Michel DUNEAU, « Développement des médicaments génériques en France : avancées et réticences », *Revue Droit et Médecine*, Paris, Elsevier, 1997, pp. 1-6.

De ce fait, les acceptions sont fluctuantes ce qui contribue à la complexité de la notion. Il est intéressant de signaler que la notion de médicament générique est apparue dans les années 50, mais ce n'est que 30 ans plus tard que la première définition apparaîtra, en France⁹. C'est la Commission de la concurrence, qui dans un avis de 1981, énonça qu' « on entend par médicament générique toute copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles notamment par la chute des brevets dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection. ».

Cette définition est entièrement basée sur des éléments de propriété industrielle et de concurrence, qui induit une *summa divisio* entre princeps (médicament originel) et copie (générique).

En termes de santé publique, la définition du générique intervient plus tard encore, en 1996 dans le cadre du plan Juppé : « on entend par spécialité générique d'une autre spécialité, une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actifs, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence¹⁰ avec l'autre spécialité a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité¹¹ [...] »¹².

On voit ici que la définition est axée sur des considérations de protection sanitaire et de fiabilité des copies qui ne peuvent être que conformes en tous points aux princeps. Il faut attendre 1998 pour que les deux définitions fusionnent en une seule, celle qui figure à l'actuel article L 5121-1 5° du Code de la santé publique :

⁹ Nous nous attacherons ici quasi exclusivement au cas de la France en raison de la qualité des sources qui permet de montrer pas à pas l'évolution de la notion de « génériques ». Nous regrettons de ne pas pouvoir faire une introduction comparative avec d'autres pays européens, à défaut d'informations probantes.

¹⁰ Bioéquivalence : l'équivalence des biodisponibilités.

¹¹ Biodisponibilité : la vitesse et l'intensité de l'absorption par l'organisme à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif, ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action.

¹² Article 23 de l'ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de santé, (JO 25 avril 1996, n°98, p. 6311).

« Sans préjudice des dispositions des articles L 611-2 et suivant du Code de la propriété intellectuelle, la spécialité générique d'une spécialité de référence est définie comme celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. La spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique ».

Le droit communautaire est, quant à lui, resté silencieux sur une éventuelle définition, en partie parce que pendant longtemps, il ne s'est pas intéressé aux médicaments génériques. Cela a pu amener certains auteurs à dire qu'« il n'existe pas a priori de lien entre le médicament générique et le droit communautaire »¹³.

Mais il n'en est rien, et d'un strict point de vue juridique et compte tenu des enjeux de santé publique le droit communautaire ne pouvait rester à l'écart dans la mesure où « les problèmes posés par les médicaments génériques rencontrent les principes communautaires »¹⁴ (libre circulation, libre concurrence, responsabilité...).

La première approche, timide, date des années 90 avec l'adoption de dispositions d'ordre pragmatique plutôt que de principe. Ainsi, le *Certificat complémentaire de protection* des médicaments (CCP) a été mis en place par le règlement CEE n°1768/92 du Conseil du 18 juin 1992¹⁵.

Ce certificat repose sur l'idée de prolongement de la protection des principes nécessaire au vu des délais d'enregistrement extrêmement longs pour les nouveaux médicaments. Cela permet d'augmenter la durée du bénéfice de la protection par un brevet. En cela, le CCP est une entrave directe à la pénétration du marché par les génériques !

Il est intéressant de signaler que le CCP est toujours en vigueur à ce jour mais que d'autres moyens permettent d'en réduire l'efficacité notamment au travers de l'allègement des procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM.)

¹³ Sylvaine Poillot Peruzzetto, « L'apport du droit communautaire aux problèmes posés par le médicament générique », *Revue de droit international de droit économique*, janvier 2000, pp. 186-196.

¹⁴ *Ibid.*, p. 189.

¹⁵ JOCE n° L 182, du 2 juillet 1992, pp. 1-5.

Dans un deuxième temps, le droit communautaire s'est intéressé aux médicaments génériques à travers la notion de *médicament essentiellement similaire*. En effet en 1994, cette notion apparaît dans une communication de la Commission au Parlement concernant l'établissement d'une politique industrielle pour le secteur pharmaceutique.

Le 16 avril 1996, une résolution du Parlement européen invite la Commission à mettre en place une législation permettant « la mise à l'essai et l'homologation des médicaments génériques, dans la perspective de la fin du monopole des médicaments originaux »¹⁶.

Immédiatement la Cour de Justice des Communautés européennes a pris le relais dans l'arrêt du 3 décembre 1998, qui dispose qu'« une spécialité pharmaceutique essentiellement similaire à un produit autorisé depuis au moins six ou dix ans dans la Communauté et commercialisé dans l'Etat membre concerné par la demande peut être autorisé, selon la procédure abrégée[...] »¹⁷. (Par procédure abrégée on fait ici référence à un type de procédure d'AMM particulier qui sera développé plus loin).

Cet arrêt est d'une importance considérable en ce qu'il ajoute aux trois critères classiques (identité de composition, identité de forme et bioéquivalence), un critère de sécurité sanitaire lié à l'antériorité de la commercialisation. Cette deuxième étape marque une nette tendance en faveur des génériques tant et si bien, que la notion de médicament essentiellement similaire a été transposée aux médicaments génériques. On peut citer en exemple « l'annexe de la directive 2001/83 modifiée par la directive 2003/63 du 25 juin 2003¹⁸, dont le § 2 b/ de la partie II concerne les médicaments essentiellement similaire (les demandes fondée sur l'art 10§1a/ point iii (produits essentiellement similaires, à savoir les produits génériques) »¹⁹.

Les médicaments génériques ont été reconnus en tant que tels par l'officialisation de la terminologie en 1998 lors d'une communication de la Commission sur le marché unique des

¹⁶ JOCE, n° C 141, du 13 mai 1996, p. 63.

¹⁷ Recueil CJCE, 1998, Affaire C – 368/96, pp. 796-803.

¹⁸ JOCE, n° L 159 du 27 juin 2003, pp. 46-94.

¹⁹ Michel Bélanger, « Les médicaments génériques : l'apport du droit communautaire européen », *op. cit.*

produits de santé dans laquelle on trouve une référence à « l'encouragement de la concurrence des produits génériques ».

On retrouve la même idée en substance dans les conclusions du Conseil du 29 juin 2000 sur les médicaments et la santé publique : « encourager l'utilisation des médicaments génériques peut grandement contribuer à réduire les dépenses pharmaceutiques en favorisant une utilisation rentable sachant que l'utilisation des médicaments génériques crée également dans les dépenses pharmaceutiques une marge permettant de contribuer au financement de nouveaux produits novateurs ». Ils acquièrent le 31 mars 2004 un véritable statut juridique dans la directive 2004/27/CE²⁰.

Le médicament générique fait à présent partie intégrante de la législation communautaire en matière de produits de santé. Il bénéficie d'un régime juridique autonome en adéquation avec les préoccupations économiques actuelles et les contraintes de santé publique.

Cependant, bien que ce ne soit pas exactement notre sujet, on peut préciser pour être tout à fait complet, que l'intégration des médicaments génériques dans l'ordre juridique communautaire va au-delà des préoccupations susmentionnées et participe au renforcement des mécanismes de pharmacovigilance notamment par le contrôle de la qualité des « copies » compte tenu de la croissance exponentielle des contrefaçons.

Par ailleurs, « si le droit communautaire, sans avoir cherché directement à le régir s'est finalement intéressé au générique, c'est parce qu'il engendre des conflits pour lesquels l'arbitrage du droit communautaire est nécessaire »²¹. Par conflits, on entend principalement les divers conflits d'intérêts entre fabricants de génériques et fabricants de princeps qui de loin sont les plus fréquents car ils soustendent les questions de droit des brevets et de droit des marques. Cependant, ce ne sont pas les seuls, les génériques sont aussi venus semer le trouble dans les relations médecins pharmaciens au point de déclencher une « guerre corporatiste ».

Il faut néanmoins mettre tout ceci dans la perspective des enjeux économiques et financiers que le marché des génériques représente

²⁰ Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004, JOCE L 136, 30 avril 2004.

²¹ *Ibid.*, p. 190.

afin d'appréhender le problème dans son entier. Car si la santé du consommateur ou du patient, selon l'endroit où on se place, semble être le nœud du problème, la réalité des faits montre que le développement des génériques comme leur usage est empreint d'un certain opportunisme économique.

Ainsi, la santé qui était jusque là un domaine relativement protégé de ce genre de considérations, du moins officiellement, tombe dans une pure logique commerciale. La mise sur le marché d'un générique est soigneusement réfléchi et les intérêts les plus lourds dans la balance ne sont certainement pas d'ordre sanitaire mais économique.

Il faut toutefois rester prudent avec ce genre de logique, car la santé est un domaine à part, où les principes de sécurité et de précaution doivent avoir un rôle prépondérant. Or en matière de génériques, ils ont cédé le pas aux enjeux économiques. C'est particulièrement net au travers de toutes les incitations en faveur de ce nouveau type de médicaments qui sont uniquement d'ordre pécuniaire (subvention des médecins, primes à la substitution pour les pharmaciens, retour sur investissement pour les industriels...).

Pour ces raisons le régime juridique des génériques a été construit de telle façon qu'il soit le plus souple et le moins contraignant possible quels que soient les acteurs. On vise ici bien sûr les industriels mais principalement les pouvoirs publics dans leur rôle de régulation des dépenses de santé. On a donc procédé à des aménagements considérables en matière de droit des marques et des brevets pour favoriser leur développement. Des outils de commercialisation comme le droit de substitution ont été globalisés et généralisés.

Enfin, la responsabilité des pouvoirs publics est suffisamment difficile à mettre en jeu pour qu'ils soient garantis d'une relative immunité lorsqu'ils interviennent cette fois en qualité d'acteur sanitaire. Nous sommes ici en présence d'un régime juridique particulièrement original à plusieurs titres. D'une part, ce régime a été construit à rebours. Le législateur est parti du résultat à atteindre pour en développer les moyens et il est animé par une philosophie essentiellement pragmatique afin de satisfaire au mieux les attentes des industriels et des pouvoirs publics.

D'autre part, c'est un régime juridique sous double influence dont les règles relèvent pour partie du droit communautaire et pour partie du droit national. En effet, certains éléments sont régis conjointement par le droit communautaire et le droit national

comme l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, et d'autres uniquement par ce dernier comme en matière de droit des marques. Nous sommes ici davantage dans un rapport de complémentarité que de subordination de l'un à l'autre.

Aussi, nous allons nous employer à démontrer simultanément la double originalité de ce régime juridique au travers de son analyse approfondie (partie I) et de ses enjeux (partie II).

PREMIERE PARTIE

Médicaments génériques ou l'empirisme logique d'un régime juridique

Médicaments génériques : de l'altruisme à l'utilitarisme

Le médicament générique existe depuis bien plus longtemps qu'il n'est réglementé en tant que tel, aussi bien au plan du droit interne que du droit communautaire. Cela ne semblait pas poser d'énormes difficultés dans la mesure où les règles apparaissaient au fur et à mesure des besoins.

Cependant la crise majeure des systèmes de santé a placé les génériques au premier plan des mesures économiques de réduction des coûts de santé publique et spécialement des systèmes de sécurité sociale. Dès lors, ce « bricolage juridique » devenait de plus en plus difficile à justifier et il a fallu envisager une réglementation globale et spécifique.

La première étape a consisté à l'émanciper de la notion classique de médicament en créant un statut autonome. En effet, même s'il n'est pas question de douter que le générique soit un médicament à part entière, sa double nature médicale et économique est incompatible avec le statut traditionnel du médicament. Il a donc fallu l'autonomiser en faisant coïncider à la fois la protection de la santé et l'optimisation des dépenses sans que l'un soit lésé au profit de l'autre.

Cependant, la création d'un statut juridique propre n'est pas suffisante à l'effectivité des génériques et il a fallu, aussi bien, s'approprier des moyens existants comme en aménager afin de parvenir au résultat escompté. Relativement aux moyens existants, il s'agit de l'utilisation des *dénominations communes internationales*²².

²² Ci-après DCI.

Brièvement, cela consiste à désigner le médicament par le nom du principe actif et non par sa marque. Cela présente un intérêt sécuritaire dans la mesure où le médicament sera identifiable partout dans le monde sous le même nom et un intérêt majeur pour les génériques car la prescription en DCI permet d'améliorer leur taux de pénétration du marché, sans compter que les génériques sont très souvent identifiables par le nom de la molécule active.

Relativement aux nouveaux moyens, il a fallu également mettre en place un droit de substitution pour les pharmaciens afin qu'ils puissent remplacer un princeps par un générique aussi souvent que possible.

Cet aspect a sans doute été le plus complexe à réaliser et aujourd'hui encore des disparités existent selon les pays de l'Union. Le régime juridique des médicaments génériques a un caractère incontestablement pragmatique voire utilitariste mais c'est ce qui fait son originalité.

La consécration d'un statut autonome

La consécration d'un statut autonome a été amorcée par l'émergence d'une définition propre. Cela a suscité de nombreux débats car la définition du générique met en jeu plusieurs concepts voisins comme celui de *médicaments essentiellement similaires* et de *médicament de référence*. Or ces concepts coexistaient sans vraiment avoir été définis clairement, et il a fallu les délimiter afin que chacun ait un domaine réservé.

Cependant, il faut préciser que ces limites ont été dictées par des considérations empiriques dans un évident souci de pragmatisme. En effet, une des caractéristiques du régime juridique des génériques est d'avoir été construit à rebours. On est parti de la fin pour réglementer l'objet alors que classiquement c'est la réglementation de l'objet qui conditionne la fin.

Clairement, la nécessité, voire l'urgence qu'il y avait à réduire les dépenses de santé ont conduit à partir de la solution et de ses potentialités pour en déduire a posteriori le régime juridique.

Ainsi, ce sont davantage les espérances mises dans ce nouveau type de médicament qui anime son régime juridique plutôt que son essence même. Dès lors, on est en présence d'un régime juridique original aussi bien par son contenu que par son mode d'élaboration

et cela est particulièrement patent au niveau des procédures d'AMM nationales et communautaires.

On le verra, l'ensemble du régime des AMM a été construit en fonction des délais imposés par le droit des brevets et surtout en raison des intérêts économiques des laboratoires d'innovation et des fabricants de génériques qui, la plupart du temps sont des champions nationaux nécessaires à l'économie.

L'émergence tardive d'une définition

L'émergence d'une définition du générique a été longue et complexe. C'est la jurisprudence comme souvent qui a posé les premiers jalons par un travail au coup par coup.

Il faudra attendre mars 2004 pour avoir une consécration matérielle du générique et l'utilisation officielle de cette terminologie. Nous ne reviendrons pas ici sur le processus national de définition longuement développé dans l'introduction mais nous nous attacherons plutôt à examiner le processus communautaire qui à notre sens est particulièrement révélateur de cette philosophie utilitariste dans l'optique de réduction des dépenses de santé.

Une consécration prétorienne dictée par l'état de nécessité

La notion de médicament générique n'a pas eu pendant longtemps de consécration juridique en tant que telle. Néanmoins, des concepts voisins avaient un statut juridique défini. Il s'agit notamment des concepts de *médicaments essentiellement similaires* et de *médicaments de référence*.

En droit communautaire, c'est clairement la notion de médicament essentiellement similaire qui prévaut, car considérée comme « équivalente sur le plan scientifique à celle de médicaments génériques »²³. Cette notion est présente dans la directive 65/65 du 26 janvier 1965²⁴. Cependant, la directive n'apporte aucun élément de définition et se contente simplement

²³ Lamy droit de la santé, Lamy SA, avril 2003, n° 407-16.

²⁴ JOCE 9 février 1965, n° L 22, p. 17.

d'y faire référence pour ce qui concerne la procédure d'AMM communautaire.

Par la suite, dans un procès-verbal du Conseil du 22 décembre 1986, des critères servant à délimiter la notion ont été adoptés. Ces critères sont « la même composition qualitative et quantitative en termes de principes actifs, la même forme pharmaceutique et le cas échéant, la bioéquivalence entre les deux médicaments établie par des études de biodisponibilité appropriées »²⁵.

Mais comme bien souvent c'est la jurisprudence qui va apporter la définition plus de 30 ans après la directive dans un arrêt du 3 décembre 1998²⁶ où la Cour énonce qu'« une spécialité est essentiellement similaire à une spécialité originale lorsqu'elle satisfait aux critères de l'identité de la composition qualitative et quantitative en principe actif, de l'identité de la forme pharmaceutique et de la bioéquivalence, à condition qu'il n'apparaisse pas, au regard des connaissances scientifiques, qu'elle présente des différences significatives par rapport à la spécialité originale en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité ».

La Cour ajoute ici un quatrième critère, celui de la sécurité sanitaire. En effet, sans rentrer dans les détails, ce nouveau critère vise ce qu'on appelle les excipients²⁷ à effet notoire (EEN). L'excipient est absolument nécessaire à la mise en forme pharmaceutique d'un médicament; car il en constitue souvent la masse et il peut aussi bien réunir les trois premiers critères et pour autant représenter un danger pour le patient dans la mesure où l'excipient de la spécialité similaire ne sera pas identique. Cependant, il semble au regard de l'évolution jurisprudentielle, que ce souci de sécurité sanitaire ait quelque peu disparu puisqu'en 2003, la CJCE, en reprenant les conclusions de l'avocat général a

²⁵ Elisabeth BERTHET MAILLOLS et Jacqueline MONLEAUD-DUPY, « Médicaments génériques et protection administrative des données de l'AMM (CJCE, 3 décembre 1998) », *Les Petites Affiches*, 23 juillet 1999, n°146, pp. 22-27.

²⁶ CJCE 3 décembre 1998, the Queen c/ The Licensing Authority, the Wellcome Fondation Ltd, Glaxo Operatings UK Ltd, aff. C 368/96.

²⁷ Substance gazeuse, liquide, solide ou pâteuse, plus ou moins inerte, à laquelle on incorpore le principe actif d'un médicament afin d'en faciliter la préparation ainsi que l'administration et d'en conditionner la consistance, la forme ainsi que le volume.

indiqué que « pour que deux produits soient essentiellement similaires [...] ils doivent être bioéquivalents »²⁸. On s'en tient donc à des critères purement techniques.

Cela dit, on peut se demander à quoi il sert de se donner tant de mal à définir la notion de spécialité essentiellement similaire dans la mesure où les industriels comme les professionnels de santé utilisent celle de médicaments générique ? Faut-il y voir une frilosité quelconque du droit communautaire à moins que ce ne soit la manifestation d'un souci de globalisation de la situation de laquelle les génériques ne seraient qu'un élément. Il ne semble pourtant pas que la deuxième branche de l'alternative soit pertinente compte tenu de l'évolution du droit matériel puisqu'une directive adoptée en 2004 vise expressément la notion de génériques²⁹.

De plus, la Commission s'y réfère également depuis une communication du 25 mars 1998 relative au marché unique des produits pharmaceutique dans laquelle elle encourage la concurrence des produits génériques³⁰ ! Dès lors, quel intérêt de passer par des chemins détournés ? Cet intérêt est double.

D'une part, la notion de spécialité essentiellement similaire est importante dans la mesure où c'est elle qui conditionne l'usage de la procédure d'AMM allégée. Cette procédure sera détaillée plus loin mais brièvement. Elle est octroyée lorsque le médicament de référence par rapport la spécialité essentiellement similaire fait l'objet d'une commercialisation antérieure sur le territoire européen. Le dossier à fournir est moins lourd et les délais d'obtention de l'AMM plus courts. Elle est utilisée essentiellement dans le cadre du comarketing par les industriels.³¹

D'autre part, la notion de médicament essentiellement similaire n'emporte pas de conséquence au regard du droit de substitution qui est l'apanage des médicaments génériques. Comme nous le verrons plus loin le droit de substitution est fondamental car il conditionne

²⁸ CJCE 23 janvier 2003, *The Queen on the Application of Novartis Pharmaceuticals UK Ltd c/ The Licensing Authority* established by the medicine Act 1968, aff. C 106/01.

²⁹ Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004, JOCE L 136, 30 avril 2004.

³⁰ Michel BÉLANGER, « Les médicaments génériques : l'apport du droit communautaire européen », *op. cit.*

³¹ Lamy droit de la santé, Lamy SA, avril 2003, n° 407-14.

de manière quasi absolue l'usage des génériques. C'est uniquement grâce à ce droit qu'une pénétration massive du marché a été possible.

Par contre, cela a suscité de vifs débats notamment de la part des médecins qui voyaient d'un très mauvais œil cet empiètement sur leur droit de prescription. La spécialité essentiellement similaire est donc un outil juridique plus souple à manier et qui aboutit somme toute au même résultat que la notion de générique. Cela a un aspect pratique indéniable dans la mesure où le droit de substitution n'est pas uniformément reconnu au sein de l'Union européenne.

On le voit, dès le départ, à l'étape de la définition, on se rend compte que, sous couvert d'une apparente construction juridique, le régime juridique des génériques est en réalité un « bricolage habillé » au service des pouvoirs publics car actuellement 50% du marché du médicament remboursable est généricable, ce qui sous-entend des économies substantielles. Ainsi la prédominance du rôle de régulation économique est manifeste sur celui d'acteur sanitaire.

Une consécration matérielle

La consécration matérielle du statut juridique du médicament générique est intervenue le 31 mars 2004 par une directive du Parlement et du Conseil³² modifiant la directive 2001/83/CE qui avait institué un Code communautaire relatifs aux médicaments à usage humain³³. Il faut préciser que simultanément à l'adoption de la directive de 2001, un projet de réforme a été élaboré visant à modifier certaines de ses dispositions notamment substituer la notion de médicament essentiellement similaire par celle de médicament générique.

Cette modification a une importance considérable car sa concrétisation aurait pour principale conséquence de montrer que les deux notions sont juridiquement équivalentes. De plus, une autre conséquence quant à la durée de protection du brevet est à prendre en compte. En effet, la substitution des deux notions supprimerait la

³² Cf. note 8.

³³ Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatifs aux médicaments à usage humain, JOCE L 311, 28 novembre 2001.

différence de délai de commercialisation du princeps avant l'octroi de la nouvelle AMM qui est de 6 à 10 ans pour un médicament essentiellement similaire. Elle ne serait plus que de 10 ans pour un produit générique.

D'autre part la définition du générique, tel qu'il est entendu par la proposition de modification ne reprendrait pas le quatrième critère de sécurité sanitaire mis en exergue par la CJCE en 1998. En 2004, suite à de nombreux amendements, la nouvelle directive reprend, pour l'essentiel, les modifications proposées avec toutefois des variantes qui sont le résultat de compromis avec les industriels. Il est illusoire de croire que le marché des génériques se situe à un plan purement national, les enjeux sont tels qu'il est essentiel pour un laboratoire de conquérir le marché européen.

La directive de 2004, donne pour la première fois une définition du médicament générique dans l'article 10§2 nouveau du Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Il énonce qu'on « entend par médicament générique, un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substance active et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité ».

L'article définit également le médicament de référence comme *un médicament autorisé*, et supprime comme dans le projet de modification la notion de spécialité essentiellement similaire. Cependant, cette suppression semble n'être que terminologique car en substance, la définition du générique est très semblable à celle de médicament essentiellement similaire. On y retrouve les mêmes éléments de fond et les mêmes exigences. Néanmoins, cette définition du générique arrive à point nommé dans la mesure où partout en Europe le marché est en pleine explosion.

Ainsi, en France, « en 2004, 1100 demandes nouvelles d'AMM ont été déposées dont 65% de génériques »³⁴ sans compter les 10 000 demandes annuelles de modification de la forme pharmaceutique ou des indications thérapeutiques que ce soit au niveau national ou au niveau centralisé. Les chiffres parlent d'eux-mêmes et il devenait impératif que le droit communautaire se dote

³⁴ Rencontre parlementaire sur le médicament, Assemblée Nationale, 27 avril 2005, Table ronde n°1 « L'AMM, quel niveaux d'exigences réglementaires adopter ? ».

d'une définition expresse du générique. C'est chose faite, et nous allons voir que cette définition n'est pas sans conséquence sur les procédures d'AMM et que dans ce domaine les intérêts des industriels ont été plus que ménagés.

Un régime juridique original dicté par des considérations empiriques

Les médicaments sont des biens de consommation particuliers, qui, parce qu'ils influent sur la santé publique sont soumis à des procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Elles sont diverses et conditionnent de manière absolue l'usage du produit dans le ressort de validité de l'AMM.

Il existait plusieurs types de procédures selon la catégorie du médicament mais elles ont été harmonisées et maintenant ne subsiste que la procédure centralisée. Jusqu'à la directive de 2004, les génériques n'avaient pas de procédure communautaire spécifique de mise sur le marché. Depuis, ils bénéficient d'une procédure allégée qui permet une concurrence plus importante des médicaments entre eux grâce à la réduction des délais de commercialisation.

L'harmonisation des procédures d'AMM

A l'origine, le droit communautaire ne prévoyait aucune procédure d'autorisation mais afin de réaliser le grand marché intérieur, il a fallu mettre en place des procédures de normalisation dont les procédures d'autorisation de mise sur le marché pour l'ensemble des médicaments. Dès lors, s'est posée la question du niveau de normalisation à choisir. Il y avait trois niveaux possibles. Soit on optait pour la solution a minima qui consistait à maintenir les procédures nationales d'AMM, soit on optait pour une solution intermédiaire c'est à dire la reconnaissance mutuelle des AMM (procédure décentralisée), soit on optait pour une solution a maxima c'est à dire avec une procédure centralisée et l'AMM soumise directement à l'autorité sanitaire communautaire compétente.

Pendant longtemps les procédures centralisées et décentralisées ont coexisté mais avec un manque certain de lisibilité dans la mesure où le choix de la procédure était conditionné par la classe

thérapeutique du médicament. Ainsi, la procédure centralisée était réservée aux seuls médicaments issus de la haute technologie et de la biotechnologie, les autres étaient soumis à la procédure décentralisée c'est à dire à la reconnaissance mutuelle des AMM nationales.

Relativement aux médicaments essentiellement similaires, la directive 65/65 du 26 janvier 65 leur attribuait la procédure centralisée, « la demande de procédure abrégée ne peut être introduite qu'auprès de l'autorité qui a évalué et autorisé le produit original, car seule cette autorité détient le dossier concernant le médicament qui est essentiellement similaire à celui du deuxième demandeur. Dans le contexte de la procédure centralisée, il en résulte que les demandes abrégées ne peuvent être introduites qu'auprès de l'EMEA³⁵ »³⁶.

La directive 2004/27/CE reprend le mécanisme et met en place une procédure d'AMM abrégée spécifique aux génériques, ainsi que le règlement n° 2309/93 du 22 juillet 93 modifié par le règlement 726/2004 du Parlement et du Conseil du 31 mars 2004. Il énonce à l'article 3 « Un médicament générique d'un médicament de référence autorisé par la Communauté peut être autorisé par les autorités compétentes des Etats membres conformément aux directives 2001/83/CE et 2001/82/CE dans les conditions suivantes:

- a) la demande d'autorisation est présentée conformément à l'article 10 de la directive 2001/83/CE ou de l'article 13 de la directive 2001/82/CE³⁷;
- b) le résumé des caractéristiques du produit est conforme, sur tous les points pertinents, à celui du médicament autorisé par la Communauté, sauf pour certaines parties du résumé des caractéristiques du produit renvoyant à des indications ou à des formes de dosage qui sont encore protégées par le droit des brevets au moment où le médicament générique a été mis sur le marché ;
- c) le médicament générique est autorisé sous le même nom dans tous les Etats membres où la demande a été présentée. Aux fins de la présente disposition, toutes les versions linguistiques de la

³⁵ Agence européenne pour l'évaluation des médicaments.

³⁶ Directive 65/65 du 26 janvier 1965 modifiée par la directive 87/31 du 22 décembre 1986.

³⁷ Cette directive est le pendant de la directive 2001/83/CE mais concerne les médicaments à usage vétérinaire.

dénomination commune internationale (DCI) sont considérées comme étant le même nom ».

On ne peut alors s'empêcher de remarquer que l'AMM communautaire a été élaborée largement en faveur du fabricant de génériques (cf. art 10 qui sera détaillé plus loin) qui bénéficie de toutes les facilités possibles pour la commercialisation de son produit et ironie du sort de la coopération du fabricant du princeps! Cela risque de stimuler la concurrence ou alors de confirmer le processus en cours qui consiste pour un laboratoire de produits « innovants » à créer son propre laboratoire de fabrication de génériques de manière à être en situation de monopole.

On peut citer en exemple le groupe allemand Merck et Merck génériques, le groupe suisse Novartis et Sandoz, le groupe français Sanofi-Aventis et Winthrop. Cependant, l'américain Pfizer, leader mondial, n'a pas à ce jour de laboratoire générique. Il est particulièrement intéressant pour les laboratoires détenteurs de blockbusters³⁸ d'avoir la possibilité, eux-mêmes, de fabriquer le générique correspondant, avant que la molécule ne tombe dans le domaine public.

En effet, ils sont a priori en situation de monopole compte tenu du chiffre d'affaires et pourront le rester tant que d'autres génériques du même produit ne seront pas sur le marché. Toujours est-il, que la procédure d'AMM est maintenant clairement identifiée aussi bien sur le principe que dans ses modalités d'exécution que nous allons à présent détailler.

Un allègement communautaire des procédures d'AMM

La directive de mars 2004 susmentionnée, outre le fait de définir le médicament générique et de préciser la procédure d'AMM à laquelle il est soumis, a œuvré dans le sens d'un allègement de cette procédure pour le demandeur. En effet, le laboratoire fabriquant le générique a désormais la possibilité de demander au laboratoire fabriquant le princeps de lui communiquer son dossier d'AMM qui servira à l'obtention de la nouvelle autorisation.

³⁸ Médicaments dont le chiffre d'affaires annuel dépasse 1 milliard de dollars.

Cette disposition, prévue à l'article 10 nouveau du Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, facilite grandement le travail du demandeur qui n'a plus besoin de créer de toutes pièces un dossier spécifique. Dès lors que son produit peut revêtir la qualité de médicament générique (cf. supra). Précisons aussi, qu'une fois le dossier initial demandé, le laboratoire n'a pas de possibilité de refus, il doit le communiquer dans son intégralité sous réserve des éléments qui seraient encore sous le coup d'un brevet.

De plus, depuis 2004, s'il est démontré que le médicament de référence est commercialisé dans un Etat membre depuis au moins 8 ans, le laboratoire demandeur n'est pas tenu de fournir le résultat des tests pré-cliniques et cliniques pour le dossier d'AMM. D'autre part, autre disposition significative de la puissance des lobbys pharmaceutiques, l'alinéa 6 du même article qui dispose : « la réalisation des études et des essais nécessaires [...] et les exigences pratiques qui en résultent ne sont pas considérées comme contraires aux droits relatifs aux brevets et aux certificats complémentaires de protection pour les médicaments ».

En d'autres termes, cet alinéa prévoit purement et simplement le droit pour un fabricant de génériques de procéder à des tests et essais avant que la molécule du princeps ne soit tombée dans le domaine public. Cela ne lui permet pas de pouvoir commercialiser le générique, qui ne peut l'être que dix ans après la première autorisation du médicament de référence³⁹ mais il sera prêt le jour même de la chute du brevet.

Néanmoins, le fabricant du princeps peut rallonger le délai de vie du brevet d'une année au maximum soit 11 ans au total s'il obtient « une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles qui sont jugées lors de l'évaluation conduite en vue de leurs autorisations pour apporter un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes »⁴⁰.

On comprend maintenant pourquoi le critère de sécurité sanitaire développé par l'arrêt de 98 n'a pas été repris. En effet, les excipients dont nous avons parlé plus haut peuvent varier d'un

³⁹ Article 10 §1al.2 du Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain modifié par la directive 2004/ 27/CE du 31 mars 2004.

⁴⁰ *Ibid.*, Article 10 §1al.4.

générique à l'autre, or si ce critère avait été maintenu, l'allègement des délais et de la procédure notamment par la communication du dossier du princeps n'aurait pas été possible. Les excipients étant variables d'un médicament à l'autre et par conséquent d'un générique à l'autre, le quatrième critère de l'arrêt de 1998 aurait été trop contraignant pour le développement du marché.

En effet, les laboratoires auraient été pieds et poings liés par cette exigence sans aucune marge de manœuvre pour la fabrication. Dès lors on ne peut s'empêcher de déplorer que le contenu de cette directive soit davantage inspiré par une philosophie marchande plutôt que sécuritaire. En cela, c'est une attitude paradoxale dans la mesure où nous vivons dans une société qui manifeste une tolérance zéro pour les risques sanitaires.

La délivrance de l'AMM d'un générique a ainsi été grandement facilitée, certes, mais on peut se demander si en matière de génériques la sécurité sanitaire n'a pas été reléguée au second plan ce qui d'un point de vue éthique n'est pas forcément une bonne chose. Il semble que le degré de confiance mis dans le médicament générique soit tel que, même si la directive mentionne à plusieurs reprises que la santé doit primer sur les intérêts économiques, il ne s'agisse que de déclarations d'intention propres à rassurer le consommateur.

Toutefois, avoir défini le médicament générique, avoir identifié sa procédure d'autorisation de mise sur le marché, ne suffit pas à rendre le concept effectif. En effet, même si c'est une étape fondamentale, des outils ont été mis en place afin que le concept et la philosophie que véhicule cette catégorie de médicaments puisse être concrétisée.

L'effectivité du concept de médicaments génériques

L'effectivité du concept de médicaments génériques est liée principalement à la combinaison de deux facteurs à savoir, la généralisation de la prescription en DCI et la généralisation du pouvoir de substitution des pharmaciens. Il faut donc encourager ce binôme qui est la pierre angulaire de la construction du marché des génériques.

Les pouvoirs publics en tant qu'acteur économique ont du rallier à leur cause des professionnels de santé qui a priori n'avaient pas d'intérêt particulier dans le recours à ce type de médicament.

Toutefois, il faut nuancer, car d'un point de vue politique il est certain qu'ils avaient intérêt à soutenir l'Etat dans cette démarche car c'est de l'organisme payeur qu'ils tirent la majeure partie de leurs revenus. Ils ont donc été amenés à coopérer.

Ainsi, la prescription en DCI est justifiée par la philosophie même du générique qui est un médicament sans marque, identifiable seulement par le nom de son principe actif. Quant au droit de substitution, il est essentiel. Le pharmacien est le dernier maillon de la chaîne et c'est sur lui que repose principalement l'évolution du marché.

Pour ne citer que le cas de la France, le droit de substituer un princeps par son générique n'a été accordé au pharmacien qu'en 1998. Depuis, les chiffres sont éloquentes, entre 2000 et 2001, la progression a été de 22,4% et entre 2002 et 2003 de 38,4%. En chiffres d'affaires annuels, les génériques représentaient en 1999, 633 millions d'euros et en 2003, 1,455 milliards d'euros⁴¹.

La généralisation de la prescription en DCI

La généralisation de la prescription en DCI est une condition de base à l'évolution favorable des génériques en Europe. A l'origine, le concept de la DCI est un concept onusien développé dans le cadre de l'OMS. Il avait pour principal objectif d'aboutir à une harmonisation mondiale du droit pharmaceutique et d'accroître le degré de sécurité sanitaire.

En effet le principe de la DCI est de désigner un médicament par son principe actif afin que dans chaque pays, il soit identifiable de la même manière tout en permettant d'endiguer les risques de iatrogénèse⁴² par confusion. La philosophie de la DCI s'inscrit dans la même perspective que celle du générique c'est pourquoi on a eu recours à ce procédé pour favoriser son développement.

⁴¹ Actualités pharmaceutiques, n° 434, octobre 2004, p. 14.

⁴² Activité inattendue d'un médicament dans un domaine autre que celui pour lequel il est administré, qui est gênante, dangereuse ou limite l'utilisation du médicament.

La philosophie de la DCI

Le concept de DCI est apparu pour la première fois dans la résolution OMS WHA 3.11 de 1950. Il n'a été concrétisé qu'à partir de 1953 avec la parution d'une liste de *DCI proposées*. Précisons que les DCI ont la nature de « recommandations exécutoires à portée quasi obligatoire »⁴³. L'OMS propose chaque année des listes de DCI qui en l'absence d'objection de la part des Etats dans les 4 mois qui suivent la publication deviennent des DCI recommandées.

Dès lors, les Etats doivent les reprendre comme « dénominations communes nationales »⁴⁴. En réalité la procédure est plus complexe. Ce sont les industriels ou les commissions nationales de nomenclature qui proposent à l'OMS leurs projets de DCI. C'est ensuite le groupe d'experts de l'OMS qui prend le relais en élaborant une DCI.

Plusieurs conditions sont alors à réunir : « être bien reconnaissable, ne pas être trop longue, ne pas être susceptible d'entraîner des confusions avec d'autres noms couramment utilisés, comporter un segment clef commun à toutes les substances du même groupe, être utilisable sans difficulté dans le plus de langues possibles »⁴⁵. Ensuite, la DCI est publiée au bulletin *WHO Drugs information* pendant 4 mois jusqu'à épuisement des objections.

Cependant, les choses auraient été trop simples si les pouvoirs publics n'avaient pas émis des objections fallacieuses à l'utilisation de la DCI pour favoriser les noms de marques. En effet, tout un débat a eu lieu sur la question de l'autorisation de la prescription en DCI depuis qu'en 1994 un ministre français de la santé a déclaré la prescription en DCI interdite⁴⁶. Or aucun texte de droit n'a jamais jusqu'à ce jour interdit le recours à la DCI. Il est vrai que les textes sur la prescription médicale étaient ambigus, les pouvoirs publics en ont alors profité pour les instrumentaliser en confondant deux

⁴³ Michel BELANGER, « Les médicaments génériques, l'apport du droit communautaire européen », *Revue Suisse de Droit de la Santé*, 2004, n°3,

⁴⁴ *Ibid.*

⁴⁵ *Revue Prescrire*, contribution collective, décembre 2002, supplément au n°234, p. 892.

⁴⁶ *Ibid.*, p. 896.

concepts : Médicaments et spécialité pharmaceutique industrielle »⁴⁷.

A ce jour pour ce qui concerne le cas de la France, les textes ont été éclaircis et la prescription en DCI est bien évidemment possible. Suite à ce débat, la revue *Prescrire* a fait établir une étude comparative sur l'usage de la DCI dans l'Union européenne.

Sans rentrer dans l'ensemble des détails, un tour d'horizon de quelques pays permettra de montrer que la DCI est uniformément utilisée par les anciens pays membres. Cependant, on peut ajouter qu'avec l'élargissement, et la reprise de l'acquis communautaire dont la santé publique fait partie, les 10 nouveaux pays devront se mettre au diapason.

En Allemagne, en Belgique, en Espagne, la DCI n'est pas spécifiquement recommandée mais le prescripteur est libre d'y recourir. Aux Pays-Bas et en Suède, la DCI est recommandée dans les guides thérapeutiques et une campagne de promotion a été lancée.

Au Royaume-Uni, la DCI est recommandée par le British national formulary « sauf dans les cas où des problèmes importants de biodisponibilité pourraient avoir un impact clinique ou pour des associations de substances ou des formes à libération prolongée pour lesquelles il n'existe pas encore de DCI recommandées. » Enfin en Italie, l'autorisation est implicite. Certains guides thérapeutiques comportent une liste de génériques, les pouvoirs publics en ont déduit que la prescription en DCI était alors possible⁴⁸. La prescription en DCI est donc plus que jamais d'actualité.

La Commission européenne en consacre expressément l'usage dans la Directive 2004/27/CE et dans le règlement CE 726/2004. En effet, l'article 54-a de la directive prévoit que l'emballage extérieur et le conditionnement primaire (flacon, blister, etc.) doivent mentionner la dénomination commune internationale « lorsque le médicament contient jusqu'à trois substances actives » (au lieu d'une seule dans les propositions de la Commission).

L'article 56 bis prévoit que la DCI doit être inscrite en braille sur l'emballage⁴⁹. L'usage de la DCI est donc assuré au plus haut

⁴⁷ *Ibid.*, p. 896.

⁴⁸ *Prescrire*, enquête septembre 2000 tome 20, n° 209, p. 610.

⁴⁹ www.prescrire.org.

niveau. Cependant il ne faut toutefois pas confondre DCI et génériques.

En effet, les médicaments génériques sont des copies de médicaments de référence qui contiennent le même dosage en principe actif et ont la même forme pharmaceutique. Ils ont souvent un nom proche de celui de la DCI mais ce n'est pas toujours le cas.

Pour ne prendre qu'un exemple, le paracétamol, l'OMS recense plus de 90 noms commerciaux différents. Cela dit, il n'empêche que le concept de DCI est consubstantiel à la notion de médicament générique.

La « logique générique »

La DCI s'inscrit complètement dans la logique générique. Comme nous venons de le voir les deux concepts participent de la même philosophie, mais cela va plus loin et emporte des conséquences pratiques majeures. Dans un sens positif comme négatif. Commençons par le côté négatif. Bien sûr, le tandem DCI/générique est efficace, cependant il a des limites qu'il est nécessaire de prendre en compte pour avoir un avis objectif sur la question. Il serait aisé comme beaucoup de ne voir que l'aspect positif de ce couple.

La DCI est un élément de solution évident dans la problématique de développement du marché des génériques mais n'est pas *la* solution. En effet, la prescription comporte des limites pharmacothérapeutiques et peut favoriser la survenance d'accidents thérapeutiques. Afin d'appréhender le problème, il convient de faire une distinction entre les traitements ponctuels et les traitement au long cours⁵⁰.

En effet, lorsqu'on se situe dans le cadre d'un traitement ponctuel, seul importe le choix de la substance active et de la posologie ce qui fait qu'on se trouve dans le domaine privilégié de la prescription en DCI.

Il n'en va pas de même pour ce qui est d'un traitement au long cours dans lequel interviennent plusieurs facteurs. Mais là encore il faut subdiviser entre le cas du patient traité depuis longtemps pour la même affection et le patient qui n'a encore jamais été traité. Pour

⁵⁰ *Revue Prescrire*, décembre 2002, supplément au n°234, p. 894.

le premier cas, le risque de prescription en DCI est assez faible à condition de prendre garde aux excipients. Par contre dans le deuxième cas, la prescription en DCI s'avère avoir peut-être plus d'inconvénients que d'avantages.

En effet, en pareil cas, le facteur psychologique joue un rôle majeur, et il peut être nécessaire de « prescrire plutôt sous son nom de marque, la spécialité déjà prise par le patient, ou de dispenser cette spécialité et pas une autre même si l'ordonnance est rédigée en DCI »⁵¹. Un autre élément de poids à envisager concerne les problèmes des excipients.

A priori comme nous l'avons vu plus haut, les génériques sont strictement bioéquivalents aux princeps, cependant, les excipients peuvent être différents. Selon les patients, le changement de produit, entraînant occasionnellement un changement d'excipients, peut engendrer un risque clinique grave. On vise ici spécialement le cas du saccharose, du sodium ou du potassium... qui peuvent être gravissimes chez les patients atteints de diabète ou de pathologies rénales, tout ayant la même DCI que le médicament originellement prescrit.

La DCI est un outil efficace en matière de génériques mais elle nécessite une vigilance particulière de la part du médecin prescripteur, même si, en matière de génériques, nous sommes moins exposés aux risques que dans le cadre d'une DCI de deux spécialités de référence où la stricte bioéquivalence n'est pas requise.

Dans un deuxième temps, on peut observer les aspects positifs de l'usage de la DCI. Elle permet le développement d'une politique rationnelle de santé de réduction des coûts. Elle participe à l'harmonisation des substances pharmaceutiques au niveau mondial et constitue sans nul doute un gage de sécurité pour le patient. Mais son aspect le plus important est sans doute, son rapport étroit avec le droit de substitution.

En effet, il est difficile de savoir qui de la DCI ou de la substitution a une antécédence sur l'autre. L'usage de la DCI est un élément clef de la substitution d'un princeps par un générique. Cependant, on lit souvent que c'est justement la faculté de substitution qui a permis à la DCI d'obtenir son statut. Dès lors, quid de la poule ou de l'œuf ?

⁵¹ *Ibid.*, p. 894.

La généralisation du pouvoir de substitution des pharmaciens

Un autre outil fondamental au succès des génériques est le droit reconnu aux pharmaciens de pouvoir substituer un princeps par un générique quand le médecin prescripteur ne l'a pas fait lui-même. Ce droit n'a pas été facile à reconnaître car les médecins s'y sont largement opposés estimant qu'il s'agissait ni plus ni moins que d'un empiètement sur leurs compétences.

Par ailleurs, une fois reconnu comme faisant partie des pouvoirs du pharmacien, on constate que le droit de substitution n'est pas reconnu uniformément sur le territoire de l'Union Européenne.

Un droit difficilement reconnu

Le droit de substitution n'est pas quelque chose de nouveau lié à l'apparition des génériques. La plupart des législations pharmaceutiques le prévoyaient. Finalement, tel qu'on le connaît aujourd'hui, il ne s'agit ni plus ni moins que d'une extension de son domaine.

En effet, pour prendre le cas de la France, le droit de substitution n'était qu'exceptionnellement reconnu. Cette exception se justifiait par le souci d'endiguer la contrefaçon de marques. Ainsi, la substitution n'était possible que dans deux hypothèses à savoir, avec le consentement exprès du médecin et dans l'intérêt du patient d'une part, le tout dans le cadre du guide des équivalents thérapeutiques publiés par la Caisse nationale d'assurance maladie. Ce guide devenu obsolète permettait de faire apparaître les coûts de médicaments équivalents au sein d'une même DCI. Quoiqu'il en soit, la substitution relevait du pouvoir souverain du médecin et le pharmacien n'était qu'un exécutant. Cela convenait parfaitement aux lobbys médicaux ce qui leur permettait de conserver le monopole de l'ordonnance.

Le corps médical a donc appuyé de tout son poids pour s'opposer aux différents projets d'aménagement du droit de substitution des pharmaciens en soulevant des arguments qui étaient

difficilement justifiables. Le plus flagrant d'entre eux vise les excipients à effet notoire⁵².

En effet, ils ont joué la carte sécuritaire en mettant en exergue les dangers de la substitution. A cet effet, le choix des EEN est particulièrement pertinent. Le Code de la Santé publique dispose qu'« on entend par excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories de patients »⁵³. Or comme nous l'avons mentionné à plusieurs reprises les excipients sont les seuls éléments qui sont susceptibles de varier entre un princeps et ses génériques. L'argument est pertinent dans la mesure où 75% des génériques contiennent des EEN, et 20% des génériques contiennent plus d'EEN que le princeps⁵⁴.

Dès lors, il a été soutenu que seuls les médecins étaient capables de gérer ce risque latent par leur connaissance particulière du patient. Par conséquent il aurait été imprudent de laisser aux pharmaciens cette responsabilité.

En bref, la question du droit de substitution nous semble ressembler davantage à une guerre corporatiste plutôt qu'à une vraie question de santé publique. C'est sans doute dommageable parce que de vrais enjeux de santé sont en balance même si on ne peut les détacher des enjeux économiques. En effet, le droit de substitution participe de cette double logique car il est intimement lié au taux de remboursement des médicaments.

Cependant, le droit de substitution a été reconnu à peu près partout où les génériques ont fait leur apparition et à partir du moment où les autorités sanitaires et les différents législateurs ont pris conscience que le droit de substitution était consubstantiel au développement des médicaments génériques.

Le droit communautaire est resté relativement silencieux sur cet aspect, laissant aux Etats membres toute latitude pour régler le problème. Cela s'explique par le fait que le droit de substitution accordé aux pharmaciens n'a pas seulement une consonance légale mais aussi déontologique.

⁵² Ci-après dénommés EEN.

⁵³ Article R 5143-8 CSP.

⁵⁴ www.afssaps.fr.

De ce fait, les pratiques varient, comme nous le verrons selon, les Etats membres qui ne reconnaissent pas tous ce droit au même niveau. En effet, sa reconnaissance a été plus que laborieuse et finalement même si sur le principe, le droit de substitution est acquis, il reste des disparités nationales de fond. En effet, la France a, par son retard, fait longtemps figure de mauvais élève et se retrouve curieusement depuis 1998 avec le régime le plus permissif.

Un droit inégalement reconnu au sein de l'Union européenne

Le droit de substitution des pharmaciens n'est pas reconnu au même niveau dans tous les pays de l'Union⁵⁵. Un petit tour d'horizon va nous permettre de montrer que les sensibilités nationales varient sur une même politique malgré le consensus européen sur le développement du marché des génériques.

En Allemagne, le droit de substitution est apparu en 1987. A cette époque, le médicament délivré devait être conforme à la prescription du médecin et le pharmacien qui se livrait à une substitution devait garder la trace de tout changement.

En 1989, un élargissement est intervenu mais le droit de substitution ne s'applique que si le médecin a expressément inscrit sur l'ordonnance que le produit prescrit est substituable ou si le médecin a prescrit en DCI. Mais ce système est très vite apparu insuffisant, les médecins ne faisant pas preuve de bonne volonté à cet égard. Le gouvernement allemand a donc durci le ton en créant une enveloppe globale pour la médecine de ville. Il était prévu qu'au delà d'un certain seuil de dépenses, les médecins seraient tenus de rembourser le surplus aux caisses d'assurance maladie. Un second seuil était prévu au delà duquel les industriels seraient eux aussi appelés à contribution.

Les effets de cette réforme ont été quasi immédiats. On a pu remarquer une baisse des volumes de prescriptions, une augmentation de la prescription de médicaments génériques et un alignement des prix sur celui du tarif forfaitaire de remboursement même si les pénalités de dépassement n'ont jamais été exigées⁵⁶.

⁵⁵ www.aventispharma.fr et www.santé.gouv.fr.

⁵⁶ Johann DINTRAS, *Les médicaments génériques*, Bordeaux IV, IRDPB-CERAF, 2000.

Aujourd'hui on constate une certaine stagnation au niveau des économies générées et cette mesure coercitive est de nouveau envisagée afin de redonner un nouvel élan à la baisse des coûts de santé publique.

Aux Pays-Bas, le droit de substitution est possible depuis 1980. Le pharmacien est déclaré entièrement responsable de la substitution d'un produit par un générique sur la base d'une liste de médicaments bioéquivalents publiée par le gouvernement. Si le prescripteur a inscrit le médicament sous son nom de marque, la substitution est soumise à son accord. Afin de voir la collaboration médecins pharmaciens fonctionner, le gouvernement a prévu de donner des primes (33,3% de l'économie générée) à la substitution pour les premiers et des indemnités pour les seconds. Une étude réalisée en 2000⁵⁷ a montré que ce type d'incitations influençait grandement le recours aux génériques.

Au Royaume-Uni, le droit de substitution n'est reconnu que si la substitution intervient dans la même DCI. Par contre si le médecin a fait l'ordonnance en utilisant le nom de marque le pharmacien est lié par la prescription. Elle est cependant pratiquée à l'hôpital depuis 1948 et la prescription en DCI a fait l'objet de fortes incitations dès 1991 pour le secteur de la médecine de ville. Paradoxalement, le pharmacien bénéficie d'un intéressement à la dispensation de génériques par le biais de remises de la part des fabricants même si son droit de substitution n'est que partiel. Précisons toutefois que ces remises sont également valables pour les princeps et un système a été mis en place pour reverser les remises aux caisses d'assurances maladie en cas de non-substitution⁵⁸.

En Espagne, le pharmacien a la faculté de substituer avec plus de souplesse dans la mesure où il lui faut soit le consentement du patient soit le consentement du médecin et à condition de substituer un produit ayant la même formule, donc un générique. On remarque ici que l'exigence d'identité de formule est beaucoup plus stricte que celle qui consiste à substituer dans la même DCI. En Finlande, la substitution n'est possible qu'avec l'autorisation simultanée du patient et du médecin.

⁵⁷ National Economic Research Associates.

⁵⁸ Johann DINTRAS, *Les médicaments génériques*, Bordeaux IV, IRDPB-CERAF, 2000, p. 45.

Enfin, en France, la substitution n'est officiellement possible que depuis la loi de financement de la sécurité sociale pour 1999 du 23 décembre 1998⁵⁹. On ne peut s'empêcher de remarquer que la France fait ici figure de mauvais élève compte tenu de la tardiveté de la réglementation. Elle a attendu le dernier moment pour se mettre au diapason des autres pays européens même s'il est reconnu de façon plus ou moins souple selon les cas.

L'étude précédemment citée montre que ce retard est courant en Europe du Sud et peut s'expliquer par le faible coût des médicaments par rapport à certains pays comme le Royaume-Uni où la couverture sociale est moins bonne ce qui conduit les usagers du système de santé à être beaucoup plus sensibles à une baisse des dépenses.

Cependant, nous sommes pour le cas de la France, dans une logique inverse à celles précédemment exposées. En effet, la loi de 1998 a conféré aux pharmaciens un droit général de substitution sous réserve du refus exprès du médecin qui doit le mentionner sur l'ordonnance par une mention telle que « non substituable » ou du refus du patient. « Le droit de substitution accordé aux pharmaciens, sauf refus explicite des médecins, permettra le développement de ce type de produits »⁶⁰.

La situation du pharmacien français est donc bien plus favorable au développement des génériques dans la mesure où l'autorisation est le principe et le refus l'exception. Par ailleurs, ils bénéficient d'une marge de manœuvre bien plus large en comparaison avec les autres pays européens qui doivent avoir une autorisation avant d'agir.

Entre le droit de substitution et la prescription en DCI, l'essor des médicaments génériques est assuré par un tandem efficace au sein de l'Union européenne. Mais comme nous l'avons entraperçu il est probable que ce couple ait besoin d'être relayé par des campagnes d'incitation financières aussi bien chez les pharmaciens que chez les médecins. A ce sujet, il n'est peut-être pas inutile de souligner que si les médecins avaient passé plus de temps à prescrire des génériques plutôt qu'à essayer de préserver leurs monopoles sur l'ordonnance, la question du droit de substitution des pharmaciens ne se serait sans doute pas posée en ces termes.

⁵⁹ Loi n°98-1194 du 23 décembre 1998, JO, 27 décembre 1998.

⁶⁰ *Ibid.*

Le régime juridique des médicaments génériques est comme nous venons de le voir emprunt de considérations d'opportunités au moins pour ce qui est du strict aspect santé publique. Tout a été mis en œuvre pour bénéficier de la plus grande souplesse que ce soit au niveau procédural comme au fond. Nous allons à présent voir, que pour ce qui concerne l'aspect économique, il en va de même et on assiste à une véritable consécration de l'opportunisme en santé publique qui était jusque là, un domaine plutôt protégé de ce genre de considérations.

Médicaments génériques ou la consécration de l'opportunisme en santé publique

Les médicaments génériques sont des biens de consommation à part. Élaborés dans un premier temps dans le souci de favoriser un égal accès aux soins, en raison de leur prix au moins inférieur à 30 % au prix du médicament de référence, ils ont vite été recyclés dans une perspective de régulation des dépenses de santé.

La santé était jusque là, un domaine relativement protégé contre le mercantilisme, au moins officiellement. Mais la croissance exponentielle des dépenses et l'arrivée sur le marché des génériques ont considérablement changé la donne. Nous sommes à présent dans une phase où la logique commerciale prévaut sur la logique sanitaire. L'objectif premier n'est plus le patient mais la réduction des coûts. Même si cela peut paraître choquant et s'inscrivant en faux par rapport aux positions officielles, cette version se vérifie dans la réalité.

En effet, les stratégies industrielles comme les incitations étatiques viennent corroborer cet état de fait. Par ailleurs, elles ne sont pas sans conséquence dans la mesure où le conflit entre laboratoires génériques et laboratoires d'innovations perdure compte tenu des enjeux financiers.

Le droit communautaire est, à ce sujet, apparu comme un bon arbitre et a permis d'apporter bon nombre de solutions par le biais de deux grands principes que sont la libre circulation et la libre concurrence. Ces deux principes ont été mis en perspective avec le droit des marques et le droit des brevets.

Cela a permis d'une part, de déterminer le contenu des droits respectifs du fabricant de génériques et du titulaire du brevet sur la

molécule litigieuse et d'autre part, de délimiter l'étendue de ce droit grâce à la théorie de l'abus de position dominante. Quoiqu'il en soit, on assiste à l'émergence de l'opportunisme en matière de santé publique toujours sous-tendu par l'ambivalence du rôle des pouvoirs publics. C'est là une nouvelle philosophie à double tranchant car nous ne sommes pas dans un domaine purement commercial.

La prévalence de la logique commerciale

La prévalence de la logique commerciale se justifie par deux éléments de poids que sont les stratégies des industriels relayées par les incitations économiques et le recours à la publicité comparative. Les stratégies des industriels ont beaucoup évolué. Pendant longtemps, elles se résumaient à une course à l'innovation et les investissements étaient majoritairement orientés vers le développement de la recherche autrement appelé R&D.

Cependant, aujourd'hui la donne a changé et les laboratoires doivent également axer leurs efforts sur le développement d'une industrie pharmaceutique à un moindre coût notamment au travers des génériques. Les firmes pharmaceutiques doivent impérativement jouer sur les deux tableaux pour ne pas se retrouver rapidement hors course ou pire absorbées par un concurrent plus important. La concurrence s'est intensifiée à l'extrême et il devient de plus en plus difficile de s'imposer.

Dès lors, compte tenu du fait que le développement de produits innovants est crucial pour un laboratoire car il représente une manne financière considérable, les industriels ont repris à leur compte des techniques traditionnelles de commercialisation à savoir, la publicité et spécialement la technique de la publicité comparative. Ainsi cela leur permet de combiner la promotion de leurs produits de marque avec celles de leurs génériques.

L'évolution des stratégies industrielles

Diverses stratégies sont possibles pour les laboratoires, « une stratégie défensive de laboratoires d'innovation, ou stratégie offensive pour chercher à conquérir le marché du médicament concurrent en commercialisant un générique moins cher, ou encore,

la mise en œuvre d'une offre complète de traitement d'une maladie à partir de produits brevetés et de génériques »⁶¹. Selon le type de marché visé cela peut varier. Toujours est-il que ces stratégies sont étroitement liées aux incitations économiques au développement de génériques et à celles en faveur du recours aux médicaments génériques.

Les incitations au développement des génériques

La mise sur le marché d'un médicament générique n'est pas que la conséquence de la chute dans le domaine public d'une molécule brevetée. D'autres facteurs entrent en ligne de compte notamment un facteur pécuniaire. En effet, si un laboratoire se lance dans la fabrication d'un générique il va falloir que l'investissement soit rentable à court terme. De ce fait, ce n'est pour l'essentiel qu'une question d'opportunité⁶². En effet, il faut d'une part que « le prix du princeps soit suffisamment élevé pour que le génériqueur puisse avoir une marge bénéficiaire suffisante malgré la baisse du prix »⁶³.

D'autre part, il faut que le princeps soit un médicament suffisamment prescrit pour espérer augmenter le nombre de ventes. Il ne serait pas intéressant de fabriquer un générique si on sait à l'avance que le médicament n'est utilisé que dans le cadre de maladies rares ou de médicaments orphelins.

De ce fait, l'intérêt commercial de la molécule est crucial et conditionne fortement les espérances de développement. Ainsi d'ici 2007, une soixantaine de molécules comme l'insuline vont tomber dans le domaine public. Compte tenu du nombre de personnes touchées par le diabète chaque année, la fabrication de son générique est évidente, il en va de même pour les traitements de la sclérose en plaques.

Ainsi, son faible coût et ses perspectives économiques expliquent que le marché des génériques soit beaucoup plus

⁶¹ Marie-Danièle CAMPION et Georges VIALA, « Les médicaments génériques », *Droit pharmaceutique*, Paris, Litec, 2001, fascicule 35-10, p. 2.

⁶² Michel DUNEAU, « Développement des médicaments génériques en France : avancées et réticences », *op.cit.*, pp. 1-6.

⁶³ *Ibid.*, p. 3.

développé dans les pays comme l'Allemagne, le Royaume-Uni ou les Pays-Bas où le prix des médicaments est libre.

Naturellement, ils ont tendance à être beaucoup plus hauts que dans les pays comme la France où ils font l'objet d'un contrôle strict. De plus, la liberté des prix coïncide souvent avec des régimes de sécurité sociale dont la couverture est faible. Les patients sont alors spontanément demandeurs dans la mesure où les dépenses de santé vont davantage grever leur budget. Il n'en va pas de même dans les pays où la couverture sociale est importante et où le prix des médicaments est imposé. Dans ces pays l'incitation au développement des génériques est moindre et on comprend pourquoi.

Cependant, « les années 2004-2007 devraient être de grands millésimes pour les génériqueurs »⁶⁴. En effet, une grande partie des blockbusters va tomber dans le domaine public, ce qui devrait amener le marché des génériques à doubler son chiffre d'affaire.

Pour l'année 2005, il devrait générer environ 2,2 milliards d'Euros. La France, par exemple, qui n'est pas le pays le plus performant en Europe en matière de vente de génériques prévoit d'économiser plus de 5 milliards d'Euros entre 2004 et 2008 avec un taux de remboursement moyen de 73% ce qui produira une économie de plus d'un milliard par an⁶⁵.

A cela, il faut rajouter une nouveauté, c'est l'arrivée sur le marché des génériques de molécules sans princeps comme l'aspirine, le magnésium, le calcium et la vitamine D. A eux seuls ils devraient selon les estimations rapporter 350 millions d'Euros en plus⁶⁶ en économies à l'Etat.

On le voit le marché des génériques a de belles années en perspective. Cela dit, on a été amené à s'interroger sur un éventuel risque de « stérilisation de la recherche »⁶⁷.

Ce risque peut être écarté dans la mesure où les Etats se sont engagés à reverser une partie des économies engendrées à la recherche. Chacun y trouve son compte, les laboratoires en ayant suffisamment de ressources pour financer des projets de recherche

⁶⁴ *Actualités pharmaceutiques*, octobre 2004, n°434, p. 19.

⁶⁵ *Ibid.*

⁶⁶ *Ibid.*

⁶⁷ Michel DUNEAU, « Développement des médicaments génériques en France : avancées et réticences », *op. cit.*, p. 3.

qui sont longs et coûteux et l'Etat qui bénéficie indirectement de l'innovation et qui lui permet de ne pas perdre des entreprises qui sont souvent des champions nationaux.

En effet, il existe une nette tendance aujourd'hui à la fusion-acquisition de laboratoires pharmaceutiques. La dernière en date étant celle de Sanofi-Aventis et l'on sait quel rôle l'Etat français a joué pour que cela soit possible.

Les laboratoires sont prêts à tout pour arriver leader sur le marché. Nous avons vu dans le chapitre précédent que la réglementation autour des génériques avait été considérablement allégée par rapport aux médicaments classiques et ce notamment en matière d'AMM avec l'obligation de communiquer pour le laboratoire le dossier d'AMM du princeps.

On ne peut s'empêcher alors de relever l'absence flagrante de contrepartie à ce geste pour le moins philanthropique et se demander où est passé le synallagmatisme si cher à nos contrats ? S'agirait-il d'un don, voire d'un prêt à usage... ? Au contraire, c'est un contrat de vente pur et simple.

Les laboratoires ont conclu des accords de licence avec les fabricants de génériques pour vendre le dossier d'AMM au plus offrant. Une autre solution pour les fabricants de génériques est « la mise en commun de compétences complémentaires ou la vente réciproque de dossier d'AMM »⁶⁸. Aussi bien, on assiste à des fusions-acquisitions entre ces fabricants de génériques. Par exemple, l'israélien Teva a racheté l'allemand Bayer Classics en 2002 et Ivax en 2005, et l'indien Ranbaxy, RPG en 2004.

Le marché des génériques est donc en pleine expansion sociale et commerciale et les incitations financières au développement sont telles qu'on peut se demander où se situent réellement les préoccupations de santé publique. Il ressort clairement de tout cela, comme le souligne Michel Duneau, que le développement des génériques est quasi exclusivement conditionné par leur chiffre d'affaires potentiel et « il n'est pas certain que l'équilibre [entre innovation et génériques] puisse perdurer lorsque la rémunération de l'innovation ne sera plus assurée ».

⁶⁸ *Ibid.*, p. 20.

Les incitations à recourir aux médicaments génériques

Nous en avons déjà évoqué une partie précédemment, notamment au travers de l'intéressement des pharmaciens et des médecins à la substitution. Cependant bien qu'il s'agisse de l'incitation la plus « substantielle », il en existe d'autres à destination notamment des consommateurs. Rappelons le, dans l'ensemble des pays européens, le patient joue un rôle actif soit en donnant de manière systématique son consentement à la substitution soit en exerçant son droit de refus.

A cet effet, il a fallu restaurer la confiance dans le médicament générique, qui dès le départ, a eu une mauvaise image. Il était considéré comme un médicament de mauvaise qualité, voire de sous catégorie.

Cette image est en réalité liée à un scandale américain, à la fin des années 90 où certains représentants de la Food and Drugs Administration avaient été corrompus afin d'obtenir l'AMM de plusieurs génériques. Cette mauvaise image a eu un effet psychologique désastreux sur le patient et a été lourde de conséquences spécialement dans les pays à fort taux de remboursement.

En effet, outre les sanctions pécuniaires contre les médecins qui ne prescrivait pas de génériques pour ne pas courir le risque de perdre le patient, les organismes de sécurité sociale ont mis en place un nouveau système : le tarif forfaitaire de responsabilité⁶⁹. Ce système s'est développé sous diverses formes en France, au Royaume-Uni, en Allemagne et au Pays-Bas qui avait la réputation d'avoir les médicaments les plus chers au monde. Pour ce qui est de la France, l'annonce de ce système pour doper la croissance des génériques a fait l'effet d'une bombe.

Le TFR a été essentiellement conçu pour responsabiliser le patient et provoquer chez lui une prise de conscience. Cela consiste à aligner le prix de remboursement sur le prix du générique et par conséquent de mettre à la charge du patient le surcoût du médicament de marque.

Cela montre bien l'abandon de l'ancien modèle économique de la prise en charge totale des frais par l'Etat. Le ministre de la santé de l'époque, Philippe Douste-Blazy avait pris position dans les

⁶⁹ Ci-après dénommé TFR.

colonnes de la revue « Actualités pharmaceutiques » d'octobre 2004 en indiquant que « nous ne pouvons plus nous permettre de payer plus cher que nécessaire des médicaments tombés dans le domaine public ».

Depuis sa mise en place en octobre 2003⁷⁰, on a observé une très nette augmentation de la pénétration des génériques. On espérait que l'économie générée en 2003 serait de 300 millions d'Euros et en 2005, on l'estime à plus d'1 milliard!

Cependant, il faut être prudent et se méfier du revers de la médaille. Le TFR a permis le développement des génériques par la contrainte mais il pourrait avoir l'effet inverse.

En effet, le prix des génériques a été aligné sur le TFR, mais les laboratoires fabricants les princeps se sont aussi, pour la plupart, alignés sur ce prix afin de maintenir leurs ventes. Dès lors, le risque est que le TFR tue les génériques, « car le bénéfice d'accepter le générique pour le patient [sera] nul comme celui de l'Assurance maladie »⁷¹.

De ce fait, la première vague de médicaments soumis au TFR ne concernait que les génériques dont le taux de pénétration du marché était compris en 10 et 45%. La deuxième vague avec un plafond à 60% a été retardée jusqu'en décembre 2004 pour permettre de maintenir la croissance et l'attractivité du marché. De même, le TFR est exclu pour les génériques de dernière génération.

Les incitations à l'utilisation des génériques sont certainement une bonne chose à court terme mais il est clair que le TFR n'est pas une solution durablement compatible avec le maintien des génériques et ce compte tenu de la réactivité des laboratoires.

Les professionnels du secteur pharmaceutique en sont conscient et Noël Renaudin, président du Comité économique des produits de santé a déclaré : « Avant d'être générateur d'économies immédiates, le TFR a une fonction d'aiguillon. Le but est d'essayer de maintenir le TFR dans sa fonction d'aiguillon et de retarder au maximum le moment de l'utiliser dans sa fonction d'économies »⁷². Quant aux économies proprement dites, il annonce que « le milliard

⁷⁰ Par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2003, Loi n°2002-1487 du 20 décembre 2002, JO du 24 décembre 2002.

⁷¹ Jean-Jacques ZAMBROWSKI, *Actualités pharmaceutiques*, n°434, octobre 2004 p. 21.

⁷² Le pharmacien de France, n°4, 2005.

espéré, il faudra aller le chercher avec les dents ! Nous ferons le maximum pour y arriver grâce à la substitution qui n'a que des avantages. Seulement, 2007 arrivera vite, et si l'on veut éviter le TFR, il faudra que ceux qui ne substituent toujours pas s'y collent ! »⁷³.

Malgré cela, une réforme d'envergure est annoncée dans le projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2006. L'article 28 dispose que « Le comité économique des produits de santé peut fixer pour chacun des médicaments ou produits et prestations pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation le montant des dépenses des régimes obligatoires de sécurité sociale au-delà duquel il peut décider de baisser le tarif de responsabilité mentionné aux articles L. 162-16-6 et L. 165-7. Les entreprises peuvent toutefois solliciter auprès du comité économique des produits de santé de verser sous forme de remise à l'assurance maladie un montant égal à la perte de chiffre d'affaires annuel qui résulterait de l'application de la décision de baisse tarifaire »⁷⁴. Dans le cadre des mesures réglementaires relative à la mise en œuvre de cet article, le ministre de la santé prévoit d'ici janvier 2006 la généralisation du TRF à tous les médicaments de marques dont le générique sera sur le marché depuis au moins 24 mois. Ce qui conduira à une baisse de 13% du prix des médicaments.

Face à cette mesure, qui risque de tuer les génériques, les pharmaciens ont réagi en organisant partout en France un boycott des génériques et l'arrêt de la substitution afin de faire pression sur le gouvernement. Le 25 octobre 2005, des représentants des diverses organisations syndicales de la profession ont été reçus au Ministère de la santé. Il ressort de cette réunion la volonté manifeste du Ministre de revenir sur les mesures prévues et de trouver un compromis. Le projet de loi étant actuellement en discussion à l'assemblée, nous verrons ce qu'il en advient.

En résumé le TFR doit rester une mesure de sauvegarde qui joue un rôle tampon dans la défaillance de la substitution ou de la prescription en DCI⁷⁵. Une autre manière pour favoriser le recours aux génériques a été la publicité spécialement comparative.

⁷³ *Ibid.*

⁷⁴ Article 28 PLFSS 2006, n°2575.

⁷⁵ Laurence BAGHESTANI-PERREY, « Le TFR, une nouvelle étape de responsabilisation dans la politique de développement des médicaments

La publicité au secours des génériques

La publicité des médicaments fait l'objet d'un encadrement très strict compte tenu de la nature de l'objet visé. A l'origine la publicité des génériques n'avait pas de réglementation spécifique et on leur appliquait les règles classiques. Cependant face au déficit de confiance de la part des patients et au manque d'attrait de la part des professionnels, il a fallu adapter la publicité aux génériques afin de favoriser leur développement. Un type de publicité a été particulièrement efficace, la publicité comparative que les laboratoires vont utiliser afin de promouvoir simultanément leurs médicaments de marque et leurs génériques.

La publicité des génériques, un domaine strictement réglementé

Avant de traiter la publicité des médicaments génériques à proprement parler, il est utile de faire un rapide rappel de la réglementation de la publicité des médicaments en général dans la mesure où la publicité des premiers dérive de celle des seconds.

De manière générale, la publicité des médicaments est régie par le titre VIII de la directive 2001/83/CE. Elle en pose les grands principes et la définit comme « toute forme de démarchage d'information, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de médicaments »⁷⁶. Elle doit « favoriser l'usage rationnel du médicament, en le présentant de façon objective et sans en exagérer les propriétés et ne peut être trompeuse ». Il n'existe qu'une seule interdiction générale de publicité. Elle vise les médicaments n'ayant pas obtenu d'AMM communautaire.

La réglementation est basée sur la *summa divisio* entre patient et professionnels. En effet, pour ce qui concerne les patients, la publicité est très restreinte et ne concerne que « les médicaments qui, par leur composition et leur objectif, sont prévus et conçus pour

génériques », *Les petites affiches*, journaux judiciaires associés, Paris, 28 août 2003, n° 172, p. 5.

⁷⁶ Directive 2001/83/CE, article 86.

être utilisés sans intervention d'un médecin pour le diagnostic, la prescription ou la surveillance du traitement, au besoin avec le conseil du pharmacien »⁷⁷.

Elle est donc interdite pour tous les médicaments qui nécessitent une prescription médicale. De facto, la publicité des génériques est interdite auprès des patients puisqu'ils sont par essence des médicaments remboursables⁷⁸ donc délivrés sur prescription médicale. Ils seront avertis par des campagnes de sensibilisation de la part des gouvernements.

Au contraire, la publicité des médicaments est plus large auprès des professionnels de santé et les éléments d'information sont plus substantiels. En effet, elle doit comporter « les informations essentielles compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit et la classification du médicament en matière de délivrance.

Les Etats membres peuvent exiger en outre que cette publicité comporte le prix de vente ou le tarif indicatif des différentes présentations et les conditions de remboursement par les organismes de sécurité sociale»⁷⁹.

Relativement aux médicaments génériques, une recommandation de la Commission du 21 mars 2000 indique que « la publicité pour une gamme de produits doit présenter les spécialités génériques et les autres spécialités de manière que les professionnels puissent les distinguer clairement. En conséquence, et afin de présenter le médicament de façon objective, et d'en favoriser le bon usage, les publicités pour les médicaments figurant au Répertoire des spécialités génériques, doivent comporter de façon expresse et visible le terme générique. Cette obligation s'applique dans tous les cas y compris pour les spécialités assorties du suffixe -Gé ».

Elle précise également qu'en matière de publicité adressée aux professionnels, il faut différencier la publicité de gammes de génériques pour lesquelles le pharmacien ou le médecin peuvent être informés sur la présence d'EEN alors qu'en ce qui concerne la publicité d'un seul générique les EEN doivent être mentionnés.

On peut relever ici une légère incohérence. En effet, les EEN ne sont pas pris en compte dans la définition même du générique ainsi

⁷⁷ *Ibid.*, article 88 §2.

⁷⁸ Le critère économique (le remboursement) prime ici l'aspect sanitaire.

⁷⁹ *Ibid.*, article 90.

qu'en matière d'octroi d'AMM, il est alors assez curieux qu'on les retrouve en matière de publicité qui n'est qu'un élément accessoire.

Toutefois, cette recommandation est importante dans la mesure où la directive précitée ne vise pas expressément les médicaments génériques mais les médicaments en général. Elle a été reprise notamment par la réglementation française quasiment in extenso à l'article L 5122-1 du Code de la santé publique.

La publicité des génériques même si elle ne peut s'adresser au grand public est un facteur important de commercialisation. En effet, c'est majoritairement par ce biais que les professionnels prennent connaissance des nouveautés que ce soit par la presse professionnelle ou par les commerciaux et visiteurs médicaux des différents laboratoires.

C'est particulièrement intéressant pour eux dans la mesure où les fabricants de génériques ont obtenu la détaxation de leurs produits en cas de vente directe aux pharmaciens. Ces derniers sont alors plus enclins à traiter directement avec le laboratoire plutôt que de passer par l'intermédiaire du répartiteur. Malgré cela, la publicité traditionnelle est insuffisante, les laboratoires sont donc allés emprunter aux autres secteurs commerciaux la technique de la publicité comparative.

Une balance des intérêts entre marques et génériques : la publicité comparative

La publicité comparative est régie par la directive 97/55/CE du 6 octobre 1997⁸⁰. Elle la définit comme celle qui « compare des biens ou services répondant aux mêmes besoins ou ayant le même objectif et compare objectivement une ou plusieurs caractéristiques essentielles, pertinentes, vérifiables et représentatives de ces biens et services, dont le prix peut faire partie »⁸¹.

Elle permet de comparer les prix ce qui est a priori l'objet essentiel de la publicité des génériques. Comparer la substance ou les indications thérapeutiques seraient inutiles puisqu'elles sont par

⁸⁰ Directive 97/55/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 octobre 1997 modifiant la directive 84/450/CEE sur la publicité trompeuse afin d'y inclure la publicité comparative JOCE n° L 290 du 23/10/1997.

⁸¹ Directive 97/55/CE, article 1§ 4 b et c.

définition identiques. La comparaison par le prix est un élément nouveau que les législations nationales ont dû reprendre.

Pour preuve, le droit français a modifié son Code de la consommation en 2001. L'article L 121-8 3° énonce que ce type de publicité « compare objectivement une ou plusieurs caractéristiques essentielles, pertinentes, vérifiables et représentatives de ces biens ou services, dont le prix peut faire partie ».

Cependant, cette directive, ainsi que le Code de la consommation ont une vocation généraliste et se pose la question de savoir si les médicaments et spécialement les médicaments génériques entrent dans leur champ d'application. Ce ne sont pas des biens de consommation ordinaires et leur publicité en général est strictement réglementée. Aucun litige n'étant survenu à ce jour en la matière, on peut supposer en l'absence d'éléments contraires, que la publicité comparative est applicable aux génériques de la même manière qu'aux autres biens de consommation. La comparaison ne viserait que le prix et à la limite les EEN dans le cas de la publicité entre un générique (et non une gamme) et un médicament de marque.

Ce type de publicité est particulièrement intéressant pour les grandes firmes pharmaceutiques qui ont leurs propres laboratoires de génériques. Elles peuvent faire d'une pierre deux coups en mettant en valeur le princeps comme le générique. Ainsi, quel que soit le cas de figure, elles se retrouvent gagnantes dans la mesure où le médecin pour la prescription, ou le pharmacien pour la dispensation conseillera un des deux produits. C'est d'ailleurs dans ce cas de figure que la publicité comparative est essentiellement utilisée.⁸² Il est en effet rare d'avoir une publicité comparative entre deux fabricants de génériques concurrents.

La réglementation de la comparaison est assez stricte, la directive prévoit toute une liste de conditions⁸³ à respecter pour que

⁸² Pour autant que la comparaison est concernée, la publicité comparative est licite dès lors que les conditions suivantes sont satisfaites:

- a) elle n'est pas trompeuse au sens de l'article 2 point 2, de l'article 3 et de l'article 7 paragraphe 1;
- b) elle compare des biens ou services répondant aux mêmes besoins ou ayant le même objectif;
- c) elle compare objectivement une ou plusieurs caractéristiques

celle-ci soit licite. De plus, le commanditaire de la publicité doit informer les concurrents, de son projet de manière à ce que ces derniers puissent envisager un recours contre ladite publicité ou prévoir une autre publicité comparative en réponse.

Ainsi, « Les États membres veillent à ce qu'il existe des moyens adéquats et efficaces de lutter contre la publicité trompeuse et de faire respecter les dispositions en matière de publicité comparative dans l'intérêt des consommateurs aussi bien que dans celui des concurrents et du public en général.

Ces moyens doivent comporter des dispositions juridiques aux termes desquelles les personnes ou organisations ayant, selon la législation nationale, un intérêt légitime à l'interdiction de la publicité trompeuse ou à la réglementation de la publicité comparative peuvent intenter une action en justice contre cette publicité et/ou porter cette publicité devant un organe administratif compétent soit pour statuer sur les plaintes, soit pour engager les poursuites judiciaires appropriées »⁸⁴.

Ces contraintes font que la publicité comparative n'est utilisée que lorsque les enjeux financiers justifient une action commerciale d'envergure. Cependant il s'agit de la technique publicitaire la plus

essentielles, pertinentes, vérifiables et représentatives de ces biens et services, dont le prix peut faire partie;

d) elle n'engendre pas de confusion sur le marché entre l'annonceur et un concurrent ou entre les marques, noms commerciaux, autres signes distinctifs, biens ou services de l'annonceur et ceux d'un concurrent;

e) elle n'entraîne pas le discrédit ou le dénigrement des marques, noms commerciaux, autres signes distinctifs, biens, services, activités ou situation d'un concurrent;

f) pour les produits ayant une appellation d'origine, elle se rapporte dans chaque cas à des produits ayant la même appellation;

g) elle ne tire pas indûment profit de la notoriété attachée à une marque, à un nom commercial ou à d'autres signes distinctifs d'un concurrent ou de l'appellation d'origine de produits concurrents;

h) elle ne présente pas un bien ou un service comme une imitation ou une reproduction d'un bien ou d'un service portant une marque ou un nom commercial protégés.

⁸⁴ Directive 97/55/CE, article 5.

efficace et la plus appropriée aux stratégies de fusions acquisitions des firmes pharmaceutiques. Par ailleurs, c'est un moyen de juguler le conflit d'intérêts entre innovations et génériques.

L'arbitrage du conflit entre fabricants de génériques et laboratoires d'innovation

Le conflit entre innovations et génériques est évident. Les intérêts en présence sont en tous points opposés. Par conséquent, l'affrontement était inévitable, a fortiori lorsqu'il porte sur le même marché, et quand, dès le départ, il est prévu que l'un prenne le pas sur l'autre.

L'idéal était d'arriver à un déséquilibre contrôlé entre des génériques dominant le marché et des médicaments de marque se maintenant à un niveau de commercialisation suffisant permettant d'avoir une couverture optimale des pathologies. Ce savant déséquilibre a été quasiment atteint. Cependant il fallut recourir à différents arbitrages de manière à concilier l'inconciliable.

Ainsi, le droit communautaire a été d'un grand secours notamment en faisant jouer les principes de libre circulation des marchandises et de libre concurrence. Toutefois, ces deux principes, seuls, n'auraient pas été suffisants et le droit des marques et le droit des brevets ont apporté des solutions satisfaisantes et durables car c'était bien là le nœud du conflit.

L'arbitrage du conflit par le droit communautaire

Le droit communautaire a été le pôle d'impulsion de la création d'un régime juridique uniforme pour les médicaments génériques. Par conséquent, il était logique de se tourner vers lui pour résoudre les conflits d'intérêts entre fabricants de génériques et laboratoires d'innovation, outre le fait qu'il s'agisse d'un conflit qui n'a rien de national.

Dès lors, les principes de libre circulation et de libre concurrence, qui sont « deux piliers de la construction communautaire »⁸⁵, ont permis la résolution, en tout cas pour

⁸⁵ Sylvaine POILLOT PERUZZETTO, « L'apport du droit communautaire

l'essentiel, de ce conflit. Le principe de libre circulation a permis de borner les droits du détenteur du princeps et le second de mettre en place les conditions d'exercice d'un monopole légal, que constitue l'AMM du princeps et son brevet d'invention.

La libre circulation, comme cadre à la revendication d'un monopole légal

Le principe de libre circulation est par essence un principe limitateur de droits. Il est là pour garantir la liberté des échanges commerciaux entre les Etats membres de l'Union européenne et éviter que ces derniers, par des mesures protectionnistes, ne viennent en entraver le déroulement.

Or, rapidement, les droits de propriété intellectuelle rattachés au médicament de marque ont pu apparaître aux yeux de certains comme des entraves à la libre circulation des marchandises. La CJCE a alors eu recours à ce que Madame POILLOT PERUZZETTO appelle la théorie de l'objet spécifique.

Cela revient pour la Cour, à déterminer ce qui relève de la compétence nationale ou de la compétence communautaire dans les droits conférés par le brevet d'invention au détenteur du princeps. Ainsi, « ne peut donc être protégé par un droit de propriété intellectuelle, qu'il soit d'ailleurs d'origine nationale ou communautaire, que l'objet spécifique d'un droit, par exemple d'un brevet »⁸⁶.

La jurisprudence est aussi abondante que constante en la matière. La question de la délimitation de l'objet spécifique du détenteur du princeps par rapport au fabricant de génériques a été tranchée par la Cour en 1997⁸⁷.

Dans cette affaire, un laboratoire, Genfarma, avait procédé à des tests sur une molécule sous brevet pour en fabriquer des génériques et déposé trois demandes d'AMM avant son expiration. Entre-temps, les produits ont été cédés à Generics BV. La société SKF,

aux problèmes posés par le médicament générique », *Revue internationale de Droit Economique*, 2000, p. 202.

⁸⁶ *Ibid.*, p. 202.

⁸⁷ CJCE, 9 juillet 1997, *Generics BV c/ Smith Kline and French Lab Ltd.*

titulaire du brevet et requérante, a alors saisi le juge des référés aux fins de constater un acte de contrefaçon de la part de Generics BV. Après un arrêt d'appel confirmatif en faveur du laboratoire générique, l'affaire a été portée devant la CJCE par la société SKF.

Reprenant une argumentation classique depuis l'arrêt Cassis de Dijon⁸⁸, la Cour considère dans la première partie de son dispositif « qu'une disposition nationale permettant au titulaire d'un brevet relatif à un procédé de fabrication d'un médicament de s'opposer à ce qu'un tiers remette des échantillons d'un médicament fabriqué selon ce même procédé à l'autorité compétente pour la délivrance des autorisations de mise sur le marché constitue une mesure d'effet équivalent à une restriction quantitative au sens de l'article 30⁸⁹ du traité CE ». Cependant, elle ajoute que cette mesure est justifiée au regard des dispositions de l'article 36⁹⁰.

La Cour a donc donné raison au détenteur du brevet malgré le principe de libre circulation des marchandises. Elle a fait une exacte application de la théorie de l'épuisement du droit qui est une théorie classique en droit des brevets. Elle consiste à limiter les prérogatives du détenteur du brevet et ne lui conférant aucun droit de suite sur son produit dès lors que les droits qui sont rattachés au brevet peuvent être considérés comme épuisés⁹¹.

En conséquence, cet argument ne peut être soulevé en défense en cas de contrefaçon. En l'espèce, le terme du brevet n'étant pas échu, la Cour a logiquement donné raison au détenteur du brevet. Néanmoins, il est probable qu'en cas de contrefaçon on assiste dans les mois qui viennent à un revirement total de cette jurisprudence pourtant bien établie.

En effet l'article 10 nouveau du Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, issu de la directive 2004/27/CE, du 31 mars 2004, prévoit expressément la possibilité alors que le terme du brevet n'est pas échu de procéder à tous les tests nécessaires à l'élaboration d'un générique (cf. supra). Par conséquent, on ne voit

⁸⁸ CJCE, 20 février 1979, Cassis de Dijon.

⁸⁹ Devenu article 28 TCE.

⁹⁰ Devenu article 30 TCE.

⁹¹ Georges VIALA et Jean-François BURTIN, « La libre circulation des médicaments et ses limites au travers de la jurisprudence de la Cour de justice des Communautés européennes » *Revue de droit sanitaire et social*, 1998, p 87.

pas comment la Cour pourrait maintenir cette position. Un tel hiatus entre une législation relativement « laxiste » vis-à-vis des génériques et une jurisprudence protectrice des titulaires de brevets ne pourrait perdurer !

Enfin, on aurait pu dire en conclusion de ce paragraphe que l'avantage n'était pas toujours donné au laboratoire générique, on peut maintenant affirmer le contraire sans trop de risques⁹². Le principe de libre circulation des marchandises leur deviendrait donc favorable, à condition toutefois, qu'ils respectent les délais que la directive leur octroie. Par ailleurs, un tel revirement de jurisprudence irait dans le sens des stratégies commerciales des laboratoires de génériques (cf. supra).

Les titulaires de brevets vont devoir rechercher de nouveaux fondements pour faire valoir leurs droits, dont les possibilités d'extension dans le temps sont de plus en plus restreintes. Cela dit ce n'est peut-être que temporaire compte tenu des menaces qui pèsent sur l'avenir des génériques.

Il suffit, pourquoi pas, de simplement prendre le mal en patience jusqu'à un retournement de situation éventuel. La législation autour des génériques étant empreinte d'un certain opportunisme, nous ne sommes sans doute pas à l'abri de nouvelles réformes.

Toujours est-il que le principe de libre circulation a permis, combiné au droit des brevets, de résoudre un pan du présent conflit. Voyons maintenant ce qu'il en est pour le principe de libre concurrence.

La libre concurrence comme cadre à l'exercice d'un monopole légal

Comme le principe de libre circulation, le principe de libre concurrence est également un principe limitateur de droits. Il permet de réguler les comportements des entreprises lors des échanges commerciaux de manière à éviter toute forme d'abus.

En matière de médicaments, spécialement sur le terrain des génériques, les risques d'abus sont grands notamment du côté du laboratoire fabricant les médicaments de marque. Or, étant détenteur d'un brevet associé dans l'immense majorité des cas à

⁹² Sous réserve que le problème se pose dans les mêmes termes.

une marque, ce dernier est nettement en position de force par rapport au fabricant de génériques.

Cependant il ne faudrait pas que cet avantage se transforme en abus de position dominante. L'abus de position dominante est réprimé par l'article 82 TCE (ex article 86). Il énonce qu'« est incompatible avec le marché commun et interdit, dans la mesure où le commerce avec les Etats membres risque d'en être affecté, le fait pour une ou plusieurs entreprise d'exploiter de façon abusive une position dominante sur le marché commun ou dans une partie substantielle de celui-ci ».

Comme le souligne Madame POILLOT PERUZZETTO, « le monopole légal conféré par un droit de propriété intellectuelle n'est pas en soi restrictif de concurrence mais peut si le titulaire en abuse être sanctionné sur la base de cet article »⁹³. Il faut toutefois préciser qu'aucune affaire relative au conflit entre princeps et génériques n'a jamais été introduite sur la base de cet article.

Pourtant, il pourrait s'avérer être très utile à sa résolution. Pour cela, cette dernière propose de procéder à un raisonnement par analogie afin de transposer les solutions de la Cour aux médicaments génériques.

Pour cela elle se réfère à deux arrêts rendus par la CJCE en 1995 et en 1998. Dans le premier arrêt du 4 avril 1995, la Cour considère comme abusif « le fait pour une entreprise en position dominante sur un marché donné de refuser de fournir à un concurrent sur un marché voisin, les services indispensables à l'exercice de son activité »⁹⁴.

En 1998⁹⁵, elle revient sur la jurisprudence Magill en la complétant. Dans l'arrêt Oscar Bronner, elle rajoute que si l'abus de position dominante a pu être reconnu c'est parce qu'on se trouvait dans une situation exceptionnelle où les informations qui avaient fait l'objet d'un refus de communication étaient indispensables à l'activité du concurrent.

De ce fait, la Cour impose de vérifier que le refus élimine toute forme de concurrence. Si tel est le cas l'abus de position dominante sera avéré. Le raisonnement par analogie est doublement intéressant.

⁹³ *Ibid.*, p. 204.

⁹⁴ CJCE, 4 avril 1995, Magill.

⁹⁵ CJCE, 26 novembre 1998, Oscar Bronner.

D'une part parce qu'on peut sans difficulté majeure envisager une transposition de cette construction jurisprudentielle au cas des médicaments génériques, les conditions de bases étant réunies. Le titulaire du brevet et le laboratoire générique sont concurrents directs sur des marchés voisins et l'un dispose d'un monopole légal nécessaire à l'exercice de l'activité de l'autre.

D'autre part, la situation décrite comme exceptionnelle dans l'arrêt Magill risque fort de devenir la règle dans le cadre de la directive. En effet, la communication du dossier d'AMM du princeps sera toujours fondamentale pour le fabricant de génériques.

Cela dit, au regard des dispositions de la directive 2004/27/CE, on pourrait objecter que tout ce raisonnement peut tomber, puisque la communication du dossier résulte maintenant d'une obligation légale. Le principe de libre concurrence deviendrait alors inutile et il serait beaucoup plus judicieux d'aller sur le terrain de la responsabilité pour inexécution d'une obligation de donner. Cependant, il n'en est rien, et le principe de libre concurrence est toujours d'actualité.

Nous avons vu que les laboratoires monnaient la communication du dossier d'AMM. Or, il n'est pas impossible que le prix fixé soit manifestement disproportionné aux capacités financières de l'acquéreur potentiel. Auquel cas, cela reviendrait bien à une entrave à la concurrence et à un abus de position dominante de la part du détenteur du dossier.

Finalement, le fabricant de génériques s'en sort plutôt bien que ce soit avec le principe de libre circulation ou la libre concurrence, la situation s'est retournée à son avantage. De plus, il dispose maintenant d'un nouveau fondement pour faire valoir ses droits.

Ces deux principes sont donc des clefs permettant de réguler le conflit. Cependant, le droit des brevets et le droit des marques sont aussi d'excellents moyens d'arriver à des solutions. Si les deux principes précités agissent plutôt sur les conséquences du conflit, les deux autres matières agissent sur la substance même.

L'arbitrage du conflit par le droit des brevets et le droit des marques

Le droit des marques et le droit des brevets sont des éléments consubstantiels aux génériques. Mais avant d'entrer plus avant dans

les détails, il est utile de définir ce qu'on entend comme différences entre ces deux domaines.

Le droit des brevets permet de régir tout ce qui tourne autour d'un monopole découlant d'un brevet d'invention. Le droit des marques quant à lui va régir tout ce qui concerne la commercialisation du produit objet du monopole. Outre cette différence de fond, ils n'ont pas la même vocation.

Le brevet est accordé pour une durée limitée alors que la marque est reconnue pour une durée en général de 10 ans renouvelable à l'infini. Tout cela forme un corpus de règles que les génériques sont venus bouleverser.

En effet, face au conflit existant entre eux et les laboratoires fabricants les médicaments de marques, il a fallu procéder à des aménagements afin de faire concilier à la fois des intérêts fondamentalement antagonistes et des règles de droit contradictoires. Ainsi, la combinaison du droit des marques et du droit des brevets a contribué à leur coexistence pacifique.

Les solutions du droit des marques

Dès le début, les génériques ont eu un rapport privilégié avec le droit des marques. D'une part, parce qu'ils n'existaient que comme copie d'un médicament de marque déjà renommé, d'autre part, parce qu'il devait dépasser la barrière commerciale qu'elle représente. Le rôle d'une marque est essentiel dans la réussite d'un produit spécialement pour le cas des médicaments car ils touchent directement la santé, voire l'intégrité corporelle, des consommateurs.

Par conséquent, la confiance et l'effet psychologique qu'elle va produire vont conditionner en grande partie le succès du produit. De plus, contrairement au brevet, la marque ne disparaît pas le jour où la molécule tombe dans le domaine public. «C'est une sorte de monopole de fait au produit princeps»⁹⁶. A fortiori, quand l'effet

⁹⁶ Jacques LARRIEU et Georges HOUIN, « Médicament générique et propriété industrielle », *Revue internationale de Droit Economique*, 2000, p. 175.

psychologique joue aussi sur le médecin qui aura tendance à prescrire la marque la plus connue.

Mais, l'objectif des génériques, de surpasser la marque aussi bien en chiffres d'affaires pour le laboratoire qu'en économies générées pour les pouvoirs publics, a été un défi que seules les bonnes volontés n'auraient pas réussi à relever.

Un certain nombre d'aménagements comme le droit de substitution ont été mis en place. Or ce droit est fondamentalement contraire à l'esprit du droit des marques. En France, par exemple, la substitution était constitutive d'un délit selon l'article L716-10 b du Code de la propriété intellectuelle : «Commet une contrefaçon celui qui aura sciemment livré un produit ou fourni un service autre que celui qui lui aura été demandé sous un nom de marque enregistrée ». La peine encourue était assez lourde à savoir un maximum de 2 ans d'emprisonnement et 150 000 euros d'amende.

En droit communautaire des marques, la directive 89/104/CEE du 23 décembre 1988 rapprochant les législations entre Etats membres sur le droit des marques ne vise pas le délit de substitution. En cela, la France est allée plus loin pour faire ensuite marche arrière !

Devant cette incompatibilité manifeste entre deux normes légales l'une octroyant expressément au pharmacien le droit de substituer un générique et l'autre protégeant la marque du princeps, il a fallu compléter l'article du Code de la propriété intellectuelle. On a ajouté un alinéa à l'article L716-10 b disposant que « l'infraction, dans les conditions prévues au b, n'est pas constituée en cas d'exercice par un pharmacien de la faculté de substitution [...] ».

Cet aménagement était indispensable car nous sommes dans une situation nouvelle. « Il ne s'agit plus dans ce cas de se placer dans le sillage d'une marque connue, et d'utiliser la marque d'autrui pour vendre son propre produit, mais au contraire d'éluder ostensiblement cette marque pour proposer un produit dont la valeur réside dans la banalité »⁹⁷.

De plus, le générique va naturellement profiter de la renommée de la marque d'origine, ce qui traditionnellement est réprimé car constitutif d'un agissement parasitaire. Ces aménagements permettent de sortir de cette qualification même si dans les faits les

⁹⁷ *Ibid.*, p. 181.

conditions sont réunies car les génériques se trouvent bien en situation de concurrence parasitaire.

Cependant, il faut prendre garde au risque que constitue la généralisation de politiques comme le TFR, car elles pourraient avoir un impact sur le droit des marques. En effet, « le droit de substitution est un moyen permettant de contrebalancer la force des marques »⁹⁸.

Cependant, ce sont les économies générées qui légitiment le droit de substitution or dans le contexte actuel de réduction massive des prix des médicaments quels qu'ils soient, on pourrait arriver à la disparition de ce facteur de légitimation.

Les génériques ne présenteraient plus d'intérêts par rapport aux médicaments de marque compte tenu de l'alignement des prix. Ils auraient ainsi épuisé leur attrait économique et l'émulation concurrentielle que nous connaissons actuellement se réduirait à une peau de chagrin. Ainsi, il ne serait pas impossible qu'on revienne à un schéma classique de droit des marques où le fait de reproduire, ou imiter une création originale exploitée par un concurrent puisse être qualifié de faute.

Tout ceci est conditionné par des questions d'opportunités et de contexte économique, nous verrons en temps voulu ce qu'il en advient. Le droit des brevets est lui aussi soumis aux mêmes contingences économiques et légales.

Les solutions du droit des brevets

Face à l'antagonisme des intérêts en présence, le droit des brevets a permis d'apporter un certain nombre de solutions. Toutefois, les aménagements engendrés n'ont pas été aussi substantiels qu'en matière de droit des marques. En effet, la philosophie de cette matière se prête beaucoup mieux aux enjeux des génériques.

Cependant, il a fallu concilier les intérêts des laboratoires d'innovation qui gagnent à avoir la protection la plus longue et ceux des fabricants de génériques qui attendent avec une impatience non dissimulée la chute dans le domaine public des molécules visées.

La question essentielle était de savoir si les laboratoires génériques avaient le droit de procéder à des tests avant cette chute

⁹⁸ *Ibid.*, p. 182.

dans le domaine public. On a vu que la CJCE dans l'arrêt Magill avait interdit toute forme de tests et recherche tant que la molécule n'est pas libre. Nous avons vu aussi que la question semble être réglée par la directive 2004/27/CE qui accorde expressément cette possibilité. C'est véritablement une atteinte à la force des brevets qui n'ont plus en l'espèce la même autorité.

Cependant, si la question des tests et recherches a été tranchée, il reste celle de la demande d'AMM anticipée. Car refuser au fabricant de génériques cette possibilité c'est prolonger de fait la durée de vie du brevet.

Cette prolongation est d'autant plus intéressante que les délais d'obtention de l'AMM seront longs. De plus, une chose est de procéder par anticipation à des expérimentations, une autre est de demander l'AMM.

En effet, la réticence des laboratoires est légitime dans la mesure où l'octroi de l'AMM est la porte ouverte à la commercialisation. Mais à ce moment là on se heurte au champ de protection du brevet, à sa substance et à sa raison d'être.

Il semble que le pas ne sera pas franchi dans l'immédiat. La directive précitée modifiant l'article 10 §6 du Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain prévoit que si les tests sont autorisés⁹⁹, la commercialisation anticipée reste prohibée. Dès lors, l'intérêt de faire une demande anticipée d'AMM s'étiolé puisqu'elle ne sera pas suivie d'effet en admettant qu'elle soit accordée.

Aucune disposition ne vise la demande anticipée mais on peut déduire de cet article qu'elle n'est pas envisagée pour l'instant. En cela, on assiste à une divergence juridique dans la mesure où le droit français semble prévoir cette possibilité.

En effet, la Cour de cassation dans un arrêt du 24 mars 1998 a dit pour droit que « la publication d'une AMM ne constitue pas un acte de contrefaçon »¹⁰⁰. Dès lors, la tentation de faire un raisonnement par analogie est grande.

En effet, si la publication d'une AMM n'est pas constitutive d'une contrefaçon, sa publication anticipée ne le sera pas davantage. La Cour d'appel de Paris dans une décision du 27

⁹⁹ Car considérés comme non contraires aux droits relatifs aux brevets et aux certificats complémentaires de protection des médicaments.

¹⁰⁰ Cass. Com. 24 mars 1998, Sté Allen et Habury's Ltd c/ Sa Promedia.

janvier 1999 arrive à cette solution en disposant que « les essais, à supposer qu'ils se révèlent positifs, n'excèdent pas, par leur nature même, quelle que soit la finalité poursuivie, notamment la commercialisation future, le caractère expérimental et se révèlent être un préalable nécessaire à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, dont il est constant quelle ne constitue pas elle-même un acte de contrefaçon »¹⁰¹. On peut difficilement faire plus explicite.

Il semble donc que pour ce qui concerne l'AMM française sa demande anticipée soit possible contrairement à l'AMM communautaire. On peut signaler qu'il s'agit d'un maigre avantage dans la mesure où il est beaucoup plus intéressant pour un laboratoire d'obtenir une AMM communautaire qui sera valable pour l'ensemble de l'espace communautaire. Les perspectives de commercialisation sont alors autrement plus intéressantes que si elles restent confinées au seul territoire national.

Le droit des brevets semble ainsi être dans une certaine mesure moins favorable aux fabricants de génériques que ne peut l'être le droit des marques.

Un autre élément qui vient corroborer cette constatation est l'instauration d'un certificat complémentaire de protection¹⁰² au plan communautaire. Il a été instauré par le règlement n° 1768-92 du 18 juin 1992. L'idée est de compenser la rigidité de la période de protection du brevet qui ne peut être allongée de façon significative par un mécanisme qui vient se greffer sur le brevet pour, de fait, en prolonger la durée.

C'est un outil non négligeable pour un laboratoire fabricant des princeps car cela retarde d'autant la concurrence. On peut néanmoins s'étonner de la présence de ce genre de mécanismes qui va à l'encontre de la philosophie actuelle qui vise la promotion à outrance des génériques. C'est un frein majeur à leur commercialisation d'autant que les laboratoires y ont de plus en plus recours. Mais la législation autour des génériques n'en est pas à son premier paradoxe.

¹⁰¹ CA Paris 14^{ème} Ch, 27 janvier 1999, Sté Wellcome Foundation Limited c/ Sté Parexel International, in Jacques LARRIEU et Georges HOUIN, « Médicament générique et propriété industrielle », *Revue internationale de Droit Economique*, 2000, p.185.

¹⁰² Ci-après dénommé CCP.

Ainsi les dispositions du droit des brevets sont mitigées. Elles favorisent tour à tour les innovateurs et les fabricants de génériques. Il faut cependant rester lucide car si ces éléments sont constitutifs de solutions, le conflit lui-même ne disparaîtra vraisemblablement qu'avec la disparition d'un des protagonistes. Toutefois, avec les nouvelles stratégies commerciales et la globalisation de l'offre par les firmes pharmaceutiques on peut parier sur une réduction de l'intensité de ce conflit à moins que le processus de fusion des laboratoires génériques entre eux ne leur permettent d'atteindre des tailles concurrentielles avec les grandes firmes pharmaceutiques existantes.

Le régime juridique des génériques est ainsi doublement original d'une part par sa complémentarité entre la législation communautaire et les législations nationales et d'autre part par sa construction atypique animée par la double logique sanitaire et économique. Une de ses caractéristiques est d'être empreint d'opportunisme ce qui ne va pas être sans conséquence quant à ces enjeux. En effet, cet opportunisme va conduire à un recul du principe de précaution en matière de génériques. C'est une conséquence néfaste dans la mesure où il s'agissait d'un des fondements de la sécurité sanitaire. Enfin, son influence sera manifeste en matière de responsabilité.

DEUXIEME PARTIE

Les enjeux d'un régime juridique « sur mesure »

La remise en question du principe de précaution comme fondement de la sécurité sanitaire

L'arrivée sur le marché des médicaments génériques a provoqué indirectement une modification du rapport entretenu avec le principe de précaution. Le principe de précaution est une création récente qui a un peu plus d'une dizaine d'années. Il est d'abord apparu en matière d'environnement avant d'être étendu à d'autres domaines comme la santé.

A l'origine d'inspiration allemande, ce principe a été consacré par le droit communautaire à l'article 174 §2 du Traité CE. C'est en décembre 2000 lors du Conseil européen de Nice qu'il a été étendu à la santé.

C'est un domaine privilégié pour son application dans le sens où il est « une nouvelle technique de gestion des risques dont la logique vise à prémunir la collectivité contre un risque de dommage »¹⁰³. Il s'agit d'un principe anticipatif mais qui va plus loin qu'une simple exigence de prudence.

En matière de santé, spécialement pour le domaine des médicaments, il joue un rôle fondamental dans la prévention des risques sanitaires. Il sert de fondement juridique aux campagnes de prévention comme aux diverses mesures gouvernementales ou légales visant à promouvoir « un niveau élevé de protection de la

¹⁰³ Guy CANIVET, Premier Président de la Cour de cassation, Colloque « Santé et principe de précaution » Réflexions inaugurales.

santé »¹⁰⁴. Ainsi, il a été mis sur un piédestal par certains et vivement critiqué par d'autres. En effet, pour une partie, il s'agit d'un instrument politique de premier ordre mais pour d'autres c'est une contingence qui risque de paralyser la recherche et l'innovation.

En matière de médicaments génériques, il est manifeste que le principe de précaution a perdu de son intensité. Autrefois fondement de la sécurité sanitaire, il ne l'est plus aujourd'hui dans ce domaine. Bien que présent, il reste en recul par rapport aux intérêts économiques. Cela s'explique par l'approche laxiste que nous avons de la notion de risque en matière de médicaments génériques. Ainsi les génériques ont abouti à revisiter l'approche du principe de précaution vers une forme de repli.

Médicaments génériques ou la précaution revisitée

La dimension du principe de précaution est intimement liée à l'approche que nous avons de la notion de risque. Le risque zéro n'existe pas. Toutes les activités humaines sont, par hypothèse, porteuses de risques.

Par conséquent, le but est d'arriver à minimiser au maximum ces facteurs de risques. Dans un rapport au Premier ministre français sur le principe de précaution, François Kourilsky et Geneviève Viney ont indiqué que « le principe de précaution définit l'attitude que doit observer toute personne qui prend une décision concernant une activité dont on peut raisonnablement supposer qu'elle comporte un danger grave pour la santé [...]. Il s'impose spécialement aux pouvoirs publics qui doivent faire prévaloir les impératifs de santé et de sécurité sur les échanges entre particuliers et entre Etats. Il commande de prendre toutes les dispositions, permettant pour un coût économiquement et socialement supportable, de détecter, et d'évaluer le risque, de le réduire à un niveau acceptable et si possible de l'éliminer »¹⁰⁵.

En matière de génériques, la faille se trouve justement au niveau de l'évaluation et de l'appréhension du risque qui est assez laxiste

¹⁰⁴ Article 152 TCE.

¹⁰⁵ Rapport au Premier ministre: Kourilsky et Viney « le principe de précaution » mars 2000.

pour des questions de gains de temps et en raison de la confiance mise dans le médicament générique. Cela conduit à s'interroger sur l'opportunité d'établir d'un seuil de précaution en deçà duquel il serait impossible d'aller.

L'appréhension de la notion de risque

L'appréhension de la notion de risque va conditionner la dimension du principe de précaution. Or, en matière de médicaments génériques cette appréhension est réduite à sa plus simple expression. C'est lié à la nature même de copie du générique. On part du principe que compte tenu des délais écoulés entre la mise sur le marché d'un princeps et de son générique, si aucun risque n'est apparu avec le premier, les chances sont minimes qu'il en survienne un avec le second.

Ainsi, le facteur confiance est ici prépondérant. Toutefois, il ne faut pas négliger les aspects relatifs à la démarche qualité dans le processus d'élaboration d'un générique qui fait qu'on se trouve à mi-chemin entre le risque accepté et le risque zéro.

Précaution et appréhension du risque

Parce qu'on fait confiance aux médicaments génériques, le principe de précaution n'est pas aussi présent qu'il devrait l'être. En effet, le générique est la copie d'un princeps a priori sans risque, et parce qu'il fait partie des médicaments à fort taux de prescription on part du principe que c'est un médicament sans risque potentiel, ou en tous cas à risque négligeable.

Un certain nombre d'éléments en sont la preuve comme l'allègement de la procédure d'AMM dont les délais comme les exigences ont été revus à la baisse. On se risque à des raisonnements par analogie qui peuvent s'avérer dangereux. Nous avons vu plus haut que les excipients pouvaient varier entre un princeps et son générique et même entre plusieurs génériques de la même molécule. Or ces variations de composition ne sont pas sans risque pour un patient ayant un terrain allergique par exemple. Par ailleurs, que ce soit un médicament générique ou un princeps ils restent des substances chimiques actives qui doivent générer le même souci de précaution.

En l'espèce les soucis de précaution sont réduits à de simples déclarations d'intention afin de ménager l'opinion publique. Le recul du principe de précaution est finalement une chance pour les industriels car c'est une contrainte de poids qui disparaît. Au début des années 2000, on a assisté à un véritable engouement pour ce principe qui est apparu comme le nouveau standard de comportement. En soi, c'était plutôt une bonne chose car cela obligeait les acteurs de santé à aller au delà des exigences de base de sécurité sanitaire. Ils ont ainsi commencé à anticiper les conséquences de leurs actes. Ce qui a conduit à mettre sur pieds des standards de qualité notamment au niveau de la fabrication des médicaments.

C'est pour Henri Baron, médecin chez Sanofi-Aventis, un élément crucial pour la sécurité des génériques car « le seul produit ne comportant pas de risque est celui qui n'est pas administré ! Le risque Zéro est illusoire »¹⁰⁶. Ainsi, il faut appréhender le risque potentiel comme s'il s'agissait d'un risque réel. Avec les génériques on en est loin, on est même à la limite de la négation de l'éventualité.

En matière de médicaments génériques on peut différencier deux domaines pour lesquels le principe de précaution trouve plus ou moins d'échos. Pour tout ce qui concerne la fabrication, le principe joue pleinement son rôle. Au contraire, c'est en matière de commercialisation que les failles apparaissent.

Ainsi, relativement à la fabrication, les industriels doivent répondre à des chartes de qualité autrement appelées « bonnes pratiques de fabrication ». Elles visent « tous les aspects de la production pharmaceutique : personnel, locaux et matériel, documentation, production (fabrication proprement dite et conditionnement) sous-traitance, traitement des réclamations, gestion de la qualité »¹⁰⁷.

Malgré cela, les contrôles qualité ne sont pas suffisants comme garantie contre les risques de fabrication et outre les exigences de précaution, les laboratoires sont liés par des exigences de vigilance. Le dispositif de surveillance est alors complet. En effet, un médicament peut à n'importe quel moment avoir des effets

¹⁰⁶ Colloque « Santé et principe de précaution » 2003.

¹⁰⁷ Jean-Philippe BUISSON et Dominique GIORGI, *La politique du Médicament*, Paris, Montchrestien, coll. Clefs, 1997, p. 26.

indésirables. On comprend alors d'autant plus mal le recul du principe de précaution en matière de commercialisation de génériques.

Il est alors assez difficile pour les pouvoirs publics de soutenir que l'allègement des procédures d'AMM n'est pas intervenue que pour des raisons d'ordre économique. La commercialisation des génériques est aussi bien pour les Etats comme pour les laboratoires une course contre la montre. Les premiers pour réaliser des économies substantielles aussi vite que possible, les seconds pour arriver leader sur le marché.

Tout cela s'articule au détriment des exigences élémentaires de sécurité sanitaire. Mais alors pourquoi s'en priver quand le régime de responsabilité est si strict dans ses conditions de mise en jeu qu'il paraît assez improbable qu'une action soit introduite (cf. infra).

Il semble que le principe de précaution n'ait plus sa place en l'espèce. On ne peut que le regretter car tout son intérêt résidait dans sa vocation à appréhender les risques en amont. Il ne reste plus maintenant que les mécanismes de pharmacovigilance pour garantir la sécurité du consommateur au plan de la commercialisation, et ils interviennent en aval une fois le risque avéré.

Il faut espérer que ces mécanismes qui ont le vent en poupe ces dernières années suffiront à juguler les failles laissées par le principe de précaution. Une fois encore, on ne peut que remarquer la divergence d'intérêts entre industriels et pouvoirs publics d'une part et usagers du système de santé.

Ainsi alors qu'il comporte en son sein l'idée de prévalence de protection de la santé, le principe de précaution a fini par céder le pas aux enjeux économiques. La question est maintenant de savoir où il convient de placer le degré de risque accepté par rapport à l'idéal du risque zéro.

Une balance entre risque accepté et risque zéro

Tout l'intérêt du principe de précaution est d'établir une tolérance entre le risque accepté et l'idéal du risque zéro. Il va conditionner l'acceptation du risque. Etant par nature un principe sécuritaire, le principe de précaution est d'une certaine manière un principe justificatif de la présence du risque.

En effet, il joue en amont du risque, par conséquent si toutes les précautions ont été prises, la survenance de ce risque ne sera pas considérée comme fautive. En cela, il s'agit d'un principe exonérateur de responsabilité.

Mais alors nous sommes bien là au cœur du problème avec les génériques. Compte tenu de la faiblesse du principe en la matière, la qualification de risque fautif ne pourra sans doute pas être écartée aussi facilement. Dès lors on risque de tomber dans l'engrenage complexe des mécanismes de responsabilité (cf. infra).

Car génériques ou pas on ne peut pas se permettre de négliger cette éventualité alors que nous vivons dans une société où les risques sanitaires sont les plus mal tolérés de tous. On s'émeut légèrement chaque année quand les chiffres relatifs aux accidents de la route sont publiés par contre on cède à la panique lorsqu'on apprend la survenance d'un accident thérapeutique. Or il est manifeste que nous ne sommes pas dans les mêmes proportions de personnes concernées.

Le Dr Pierre Le Sourd, Président de la Commission des Affaires Scientifiques et Médicales du LEEM¹⁰⁸ explique cela par le fait que « les experts s'expriment en termes de probabilité de survenue d'un événement indésirable, mais pour l'individu touché personnellement le risque est de 100 % »¹⁰⁹.

Pour le moment aucun générique n'a été retiré du marché parce qu'il présentait un risque pour le consommateur. Cependant, prétendre que ça n'arrivera pas reviendrait à faire la politique de l'autruche. Mais alors quel est le poids du principe de précaution face aux intérêts économiques ?

Les industriels pour favoriser le développement des génériques ont joué avec le mythe du risque zéro. Le manque de confiance patent pour ce nouveau type de médicament les a conduits à axer leurs politiques commerciales sur l'innocuité de leurs produits. Malgré cela, on ne voit pas très bien en quoi la précaution et la promotion de l'innocuité sont incompatibles. Montrer au consommateur que le souci premier du fabricant est sa sécurité est en soi une bonne stratégie. Cela s'explique peut être par le manque de confiance que les professionnels ont dans ce principe.

¹⁰⁸ Les entreprises du médicament.

¹⁰⁹ Conférence du MEDEC 2003.

Le Professeur Philippe Kourilsky, directeur général de l'Institut Pasteur dit lui même que "Le principe de précaution tient du registre de l'incantation. Le risque zéro n'existe pas"¹¹⁰.

Certains sont allés jusqu'à affirmer que le principe de précaution faisait double emploi avec le principe hippocratique « Primum non nocere » qui impose de ne pas nuire au patient. Cette crise de confiance dans le principe de précaution explique sans doute sa faiblesse en ce qui concerne les médicaments génériques mais ne la justifie pas.

Bien sûr, les génériques bénéficient d'une présomption de qualité plus que tout autre médicament. Il est certain que le temps joue en sa faveur par le biais de l'antécédence du princeps. De ce fait, il se rapproche au plus près du risque zéro.

Cependant l'aléa thérapeutique qu'on pourrait également qualifier de « risque irréductible » doit être pris en compte justement parce qu'il fait partie de cette catégorie de risque qu'on ne peut pas prévoir.

D'une part, parce que sa probabilité de survenance est difficilement quantifiable et d'autre part parce qu'il ne risque pas de constituer un risque sériel. L'aléa thérapeutique sera davantage le reflet d'une réaction individualisée. Il faut bien dire qu'en pareil cas le principe de précaution n'est pas d'un grand secours.

Cependant il permet d'assurer cet équilibre fondamental entre le risque accepté et le risque zéro dont l'effet psychologique sur le consommateur va conditionner la confiance dans le produit et par là même ses espérances de commercialisation. Son importance n'est donc pas à démontrer pour les médicaments génériques.

Au delà de cette balance des risques, le principe de précaution permet d'établir une sorte de seuil au delà duquel le risque ne sera plus acceptable. L'Agence européenne des médicaments¹¹¹ assure également cet équilibre par l'intermédiaire de comités d'experts lorsqu'elle est consultée sur une demande d'AMM. Dès lors on peut se demander si en tant que principe communautaire, il a établi une sorte de seuil latent de précaution au sein de l'Union européenne ?

¹¹⁰ *Ibid.*

¹¹¹ European medicines agency (EMA).

Existe-t-il un seuil de précaution en matière de génériques au sein de l'union européenne ?

Le principe de précaution induit de facto l'établissement d'un seuil implicite au delà duquel les risques ne seraient plus acceptés. Même si toutes les précautions d'emploi, de fabrication sont prises, il peut arriver un moment où le principe de précaution deviendrait inopérant dans la mesure où le risque serait devenu humainement insupportable. Tout n'est finalement question que d'équilibre et l'Agence européenne des médicaments est un facteur de régulation majeur de cet équilibre.

L'établissement d'un seuil de précaution

La notion de seuil est consubstantielle au principe de précaution. Ainsi, au sein de l'Union européenne, un seuil de précaution est de facto mis en place. C'est en regardant la législation par exemple sur les bonnes pratiques de fabrication qu'on en prend conscience.

Pour ne prendre qu'un exemple, on peut citer la directive 2003/94/CE du 8 octobre 2003 qui énonce dans son préambule que « tous les médicaments à usage humain fabriqués ou importés dans la Communauté, y compris les médicaments destinés à l'exportation doivent être fabriqués conformément aux principes et lignes directrices de bonne pratique de fabrication »¹¹².

Le respect d'un certain nombre d'obligations est ainsi requis pour être en conformité avec ces principes et lignes directrices, comme le respect des règles d'hygiène¹¹³ et des protocoles de fabrication¹¹⁴.

Toutes ces mesures sont en fait les conséquences pratiques de ce seuil et sont essentielles à la qualité des médicaments. Précisons qu'il s'agit d'un seuil mouvant, selon les situations et les éléments

¹¹² Directive 2003/94/CE du 8 octobre 2003, établissant les principes et lignes directrices de bonne pratique de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain, JOCE L 262 du 14 octobre 2003.

¹¹³ *Ibid.*, article 4 al. 5.

¹¹⁴ *Ibid.*, article 4 al. 2.

en jeu. Ainsi, dans les situations dites « à risque » les obligations seront plus lourdes que dans d'autres cas.

Cependant il ne s'agit pas que d'un simple seuil. On pourrait considérer qu'il est double. On sait déjà que c'est une limite, mais ne pourrait on pas y voir une sorte de plancher en dessous duquel il serait impossible d'aller ? Le principe de précaution serait alors à la fois un plafond et un plancher.

C'est un plafond parce qu'au delà d'un certain degré dans le risque, le principe de précaution est annihilé. En effet, si le risque encouru est manifestement disproportionné par rapport à l'objectif du traitement et aux bénéfices escomptés, il est certain que quelles que soient les mesures préventives prises, elles seront inopérantes puisqu'elles ne pourront empêcher la survenance du risque. Par conséquent, faire courir un tel risque n'est plus légitime car il n'est plus justifié. Finalement le principe de précaution marque la limite du risque accepté.

Par contre, il pourrait s'agir aussi d'un plancher dans le sens où les exigences de précaution sont des exigences impératives qui conditionnent la qualité du produit par l'établissement de standards de comportements ou de fabrication qui vont en assurer l'innocuité. Par innocuité on entend l'absence de conséquences autres que celles attendues du bénéfice du traitement.

Les obligations découlant du principe de précaution seraient alors appréhendées comme des exigences impératives minimales. Ce serait particulièrement intéressant pour les médicaments génériques. En effet, si le rôle de ce principe est acquis en matière de fabrication il ne l'est pas en ce qui concerne la commercialisation.

Voir le principe de précaution comme un plancher imposerait donc aux industriels les mêmes obligations pour les génériques que pour les princeps. Dès lors son recul regrettable en l'espèce, ne serait plus d'actualité.

Toutefois, il est à parier que les lobbys pharmaceutiques ne seront pas favorables à ce genre d'hypothèse dans la mesure où ce serait leur compliquer considérablement la tâche sans compter l'allongement des délais de commercialisation. Ainsi cette éventualité ne paraît pas compatible avec la philosophie économique actuelle.

La santé est devenue en quelques années un domaine où règne le compromis. Il est alors permis d'hésiter entre l'hypocrisie ou la schizophrénie des pouvoirs publics qui clament à qui veut

l'entendre qu'on ne transige pas avec la sécurité sanitaire et qu'elle doit primer sur les intérêts économiques.

Ainsi, voir dans le principe de précaution à la fois un plafond et un plancher revient finalement à y admettre l'association d'une obligation de moyens et d'une obligation de résultat. Obligation de moyens (à la charge des industriels et des pouvoirs publics) car le non-respect des exigences minimales serait fautif et obligation de résultat (pour les pouvoirs publics) en raison du fait de ne pas aboutir à une réduction satisfaisante du facteur risque et a fortiori parce qu'en tant qu'autorité sanitaire ils sont exclusivement compétents pour l'octroi de l'AMM.

Mais nous n'en sommes pas là, et il va probablement s'écouler du temps avant d'admettre que le principe de précaution impose une obligation de résultat. On ne peut que le déplorer dans la mesure où les génériques auraient eu tout à gagner sur un plan sécuritaire. La sécurité étant souvent source de confiance, cela aurait pu être un moyen de doper le marché. Ainsi, chacun y aurait trouvé son compte.

Le principe de précaution reste donc cantonné à un rôle de régulation de l'équilibre entre risque accepté et risque zéro. A cet effet, l'Agence européenne des médicaments est particulièrement active.

Précaution et risques, une balance maîtrisée par l'agence européenne des médicaments

L'Agence européenne des médicaments a été créée par le règlement n°2309/93 CEE du Conseil, du 22 juillet 1993¹¹⁵. Avant de voir son rôle en matière de gestion des risques on peut brièvement faire un rappel de son activité. Elle a comme compétence essentielle la délivrance des autorisations de mise sur le marché des médicaments quels qu'ils soient au sein de l'Union.

Toutefois, elle ne décide pas seule mais par le biais d'un comité d'experts appelé « Comité des spécialités pharmaceutiques ». Il a été instauré par l'article 8 de la directive 75/319/CEE¹¹⁶ du 20 mai 1975. Depuis 1993, il est chargé « de formuler l'avis de l'agence sur

¹¹⁵ JOCE L 214 du 24 août 1993.

¹¹⁶ JOCE L 147 du 9 juin 1975.

toute question concernant la recevabilité des dossiers présentés suivant la procédure centralisée, l'autorisation, les modifications, la suspension ou le retrait d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain »¹¹⁷.

Il est important de relever que tout le travail relatif à l'étude du dossier présenté pour une AMM est fait par ce comité. Il ne rend au terme de l'examen du dossier qu'un avis et c'est la Commission qui dans les 30 jours de réception prépare un projet de décision¹¹⁸. Cependant, la Commission n'est en aucune façon liée par cet avis et peut sans aucune difficulté prendre une décision contraire à la position du comité. Dans ce cas, elle a l'obligation de fournir en annexe de sa décision des explications détaillées concernant ses divergences. Le règlement précise toutefois que cette hypothèse sera a priori exceptionnelle.

De plus il est probable qu'elle ne joue que dans un seul sens, à savoir un avis positif du comité qui ne serait pas suivi par le Commission. On voit mal comment elle pourrait accorder une AMM alors que le Comité aurait rendu un avis défavorable. En cas de concordance des avis, elle délivre une autorisation pour 5 ans, renouvelable indéfiniment pour la même période.

Après ce bref rappel voyons maintenant comment l'agence gère les risques liés aux médicaments qu'ils soient probables ou non. En effet, les obligations de précaution ont été entendues même en l'absence de risque. Finalement la précaution s'analyse davantage en des mécanismes de prévention poussés.

Ainsi, l'agence a une mission générale de veille relative à la sécurité sanitaire. Elle doit notamment « coordonner la surveillance, dans les conditions réelles d'utilisation, des médicaments autorisés dans la Communauté et fournir des conseils sur les mesures nécessaires pour garantir une utilisation sûre et efficace de ces médicaments, en particulier par l'évaluation et la diffusion par une banque de données d'informations sur les effets indésirables des médicaments en question »¹¹⁹. Ainsi que « coordonner le contrôle du respect des normes de bonnes pratiques de fabrication, de

¹¹⁷ Article 5 du Règlement 2309/93.

¹¹⁸ *Ibid.*, article 10.

¹¹⁹ *Ibid.*, article 51c.

bonnes pratiques de laboratoire et de bonnes pratiques cliniques »¹²⁰.

De plus elle mène ces actions en étroite collaboration avec les Etats membres. A cet effet, il existe un système commun de transmission des informations. Ainsi, « L'agence, en consultation avec les Etats membres et la Commission, établit un réseau informatique en vue de transmettre rapidement les informations entre les autorités compétentes de la Communauté en cas d'alerte relative à un défaut de fabrication ou à des effets indésirables graves, ainsi que les autres informations de pharmacovigilance relatives aux médicaments mis sur le marché dans la Communauté »¹²¹.

De cette manière un réseau aussi bien large que dense est mis en place dont l'agence est le chef d'orchestre. Elle centralise toutes les informations et veille au respect des exigences de base de la réglementation communautaire. Elle a une vocation généraliste, tous les médicaments sont visés de manière identique. Il n'est fait aucune distinction entre génériques et princeps. Les procédures de surveillance et d'alerte sont les mêmes pour tous.

Cependant, une proposition du Parlement et du Conseil du 26 novembre 2001 a été déposée pour abroger ce règlement. Dans les modifications envisagées, une serait susceptible de concerner directement les médicaments génériques. Elle concerne ce qu'on appelle l'usage compassionnel. Il s'agit de « la mise à disposition avant autorisation mais sous des conditions précises, par une firme et sous sa responsabilité, d'un médicament à certains groupes de patients. Cette mise à disposition doit représenter un intérêt majeur en matière de survie, de qualité de vie ou d'amélioration du pronostic de la maladie du patient concerné. L'usage compassionnel se situe avant ou pendant la procédure d'évaluation en vue de la délivrance de l'AAM et prend fin avec le résultat de la procédure »¹²². Le but est d'assurer une plus grande équité entre les patients européens dans l'accès aux médicaments.

¹²⁰ *Ibid.*, article 51e.

¹²¹ *Ibid.*, article 24 al. 2.

¹²² Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil, du 26 novembre 2001.

Les génériques pourraient être concernés d'une part parce qu'ils participent au moins sur le papier de la même philosophie et d'autre part, parce que ce sont des médicaments pour qui les procédures d'évaluation et d'autorisation sont plus courtes. La proposition vise à introduire au plan communautaire cette possibilité sous le contrôle de l'agence.

C'est un pas de plus vers un principe qui manifeste un repli certain puisque ces médicaments vont être utilisés avant même l'autorisation de commercialisation. Un égal accès au soin est évidemment une bonne chose mais à condition que ce soit avec les mêmes exigences de sécurité.

Vers un repli du principe de précaution en matière de médicaments génériques

Le repli du principe de précaution est manifeste, il n'a plus en matière de génériques la même force qu'auparavant. Cependant, bien que dommageable il était prévisible.

En effet, il est victime d'une réelle crise de confiance de la part des professionnels de santé qui se traduit par un défaut de légitimité de plus en plus manifeste. Cependant, il faut raison garder car ce repli est clairement temporisé par le principe de proportionnalité.

Un tel processus est toutefois particulièrement dangereux face au problème des contrefaçons de médicaments et des fausses copies concernant les génériques qui constituent un risque sanitaire latent à cause de leur qualité moindre. Or de plus en plus, les contrefaçons pénètrent le marché et curieusement les génériques les ont favorisées. L'absence de marque a été un facteur important car il est plus facile de mettre sur le marché une contrefaçon au milieu de génériques que de médicaments originaux.

Un repli prévisible mais contenu

Dire que nous sommes surpris de ce repli serait de la mauvaise foi. Depuis quelques années déjà, il est le terrain d'une crise de confiance de la part des professionnels de santé, de toute évidence favorisée par l'absence de consensus sur son bien-fondé. Pour une majorité, il fait double emploi avec le « Primum non nocere » d'Hippocrate tout en étant autrement plus gênant voire paralysant.

Certains sont allés jusqu'à dire que « la précaution, faute d'une connaissance suffisante pour agir sur les facteurs de risque, peut conduire à supprimer inutilement une activité utile, son objet n'étant pas de s'attaquer à la cause mais à ce qui est supposé faire naître le risque. Une prévention efficace repose sur la connaissance d'une cause ou d'un facteur de risque et de sa relation avec leurs effets »¹²³.

Partant de cette constatation, Jean-Simon Cayla, conclut que « la précaution devrait se limiter à certaines innovations dont les dangers hypothétiques semblent importants alors que leurs bénéfices ne sont pas bien connus »¹²⁴.

C'est avec ce genre de raisonnement, qu'on comprend mieux comment et pourquoi, on observe un recul du principe de précaution en matière de médicaments génériques.

Si on prend un par un les éléments on voit que ce domaine n'entre pas dans la catégorie des secteurs à risque. Les médicaments génériques ne sont pas des innovations et encore moins des médicaments dont les bénéfices sont mal connus puisqu'ils succèdent à des princeps qui ont au moins dix ans de commercialisation derrière eux.

En conséquence, en l'absence de risque identifié comme tel, l'usage du principe de précaution devient superfétatoire. Ainsi, il semble qu'en matière de génériques, un transfert de confiance de l'un à l'autre ait été opéré. La confiance des professionnels et des institutions dans ce nouveau type de médicaments a favorisé sa chute.

Il semble que le principe de précaution prenne, en matière de santé, une place identique à celle qu'il occupe actuellement en matière d'environnement et de consommation c'est-à-dire celle d'un principe qui intervient de manière raisonnée et ponctuelle. L'extension générale des obligations de précaution semble appartenir au passé pour ce qui concerne notre espèce.

Toutefois, il ne faut pas céder au catastrophisme car même si ce repli est regrettable, il est néanmoins jugulé par le principe de proportionnalité.

¹²³ Jean-Simon CAYLA, « Le principe de précaution fondement de la sécurité sanitaire », *Revue de droit sanitaire et social*, 1998, p. 495.

¹²⁴ *Ibid.*

En effet, la relation privilégiée qu'entretiennent ces deux principes n'est plus à démontrer. C'est à deux égards qu'il vient limiter la dégradation du principe de précaution. D'une part, en ce qui concerne son usage, car la proportionnalité impose un usage rationnel du principe : « ni trop, ni trop peu ». D'autre part, en ce qui concerne ses effets car les mesures prises sur sa base doivent également être proportionnées au but recherché.

Relativement à son usage, le repli du principe de précaution revient finalement à le remettre à la place qu'il n'aurait jamais dû quitter. Cela implique de faire une différence entre le risque possible, qui n'implique pas de recours et le risque plausible, qui lui implique un recours à ce principe. Le principe de proportionnalité impose de recourir à ce principe de manière rationnelle c'est-à-dire fondée sur des éléments concordants dans un sens comme un autre.

En ce qui concerne les génériques, la référence au risque plausible, c'est-à-dire celui dont on a la quasi certitude qu'il se réalisera, n'est pas pertinente dans la mesure où ce sont des médicaments avec un facteur risque faible. Par conséquent, le principe de proportionnalité vient en quelque sorte justifier le recul du principe de précaution dans ce domaine.

Relativement à ces effets, le principe de proportionnalité apporte également des éléments de compréhension. Ainsi, la substance des mesures prises doit être proportionnée au résultat à atteindre, ce qui implique une estimation objective du risque de manière à ne pas retarder la prévention en l'absence de certitude et inversement. Pour les médicaments génériques, cela vient justifier l'allègement de leur réglementation par rapport aux « médicaments classiques ».

Le principe de proportionnalité s'impose donc comme un principe justificatif du repli du principe de précaution. Ce qui nous ramène à la distinction d'origine entre des mesures préventives qui doivent être permanentes de manière à assurer un niveau élevé de protection de la santé et les mesures de précaution qui ont un caractère ponctuel.

En résumé, la précaution devient progressivement l'exception alors qu'elle était la règle. Toutefois, ne faisons pas de généralités, ces considérations ne sont valables que pour notre domaine et il serait dangereux de les généraliser à l'ensemble des activités relatives à la santé humaine.

De même, ce n'est pas parce qu'on peut trouver des justifications à ce phénomène, que pour autant on ne puisse pas le regretter. Finalement, le laxisme ambiant qui entoure les génériques

à conduit indirectement à favoriser l'apparition des contrefaçons qui constituent un réel risque sanitaire pour les consommateurs.

Un repli dangereux au regard des risques de contrefaçon

La contrefaçon des médicaments en général représente aujourd'hui, environ 14% du marché global de la contrefaçon dans le monde. C'est donc une part non négligeable. L'OMS a donné une définition du médicament contrefait. C'est « un médicament qui est délibérément et frauduleusement étiqueté quant à son identité et/ou son origine.

La contrefaçon peut s'appliquer tant aux produits de marque qu'aux produits génériques et les produits contrefaits peuvent inclure des produits avec des substances correctes ou avec des substances incorrectes, sans principe actif, avec un principe actif insuffisant, des divergences de niveau de la nature et de la quantité des impuretés, ou avec un emballage contrefait »¹²⁵.

La contrefaçon peut recouvrir diverses situations. Ainsi, il peut exister des « faux médicaments » c'est-à-dire ceux qui ne contiennent peu ou pas de principe actif et dont l'activité thérapeutique est nulle. Il existe ensuite ce qu'on appelle les « malfaçons » qui sont sans doute les plus dangereux car ils sont de moins bonne qualité. Ils peuvent être sous ou sur-dosés avec les risques que cela comporte pour le patient. Enfin une troisième catégorie qui nous concerne directement qui est celle des « copies illicites ».

Ce sont en fait des génériques illicites car elles sont souvent la copie de molécules sous brevet. « La copie contient le même principe actif, le même dosage que l'original »¹²⁶. De plus la copie est vraiment complète puisque fréquemment elle reprend le nom de marque et le nom du laboratoire sur la boîte. Par conséquent, distinguer un vrai générique d'un faux demande une attention particulière que le consommateur n'a pas toujours. C'est d'autant plus difficile, sachant que ces contrefaçons se vendent sur Internet et que l'OMS a expressément autorisé la vente de médicaments par

¹²⁵ www.who.int.

¹²⁶ *Actualités pharmaceutiques*, octobre 2004, n°434 p. 23.

ce biais en précisant toutefois que « la qualité, la sécurité et l'efficacité [...] ne peuvent être assurées au consommateur ».

En droit communautaire, la CJCE a également autorisé ce procédé mais de façon plus restrictive. Elle impose de différencier les médicaments pour lesquels une prescription est obligatoire (ce qui est le cas de génériques) pour lesquels la vente par Internet n'est pas possible et ceux sans prescription obligatoire, pour lesquels c'est possible¹²⁷. Cette restriction à la vente de médicaments par Internet contribue largement à compliquer la commercialisation des contrefaçons dans l'espace communautaire même s'il est évident que certains vont passer outre.

Par ailleurs, il faut préciser que 13% du marché de la contrefaçon de médicaments se situe en Europe¹²⁸. L'Union européenne est un terrain de prédilection car les contrefacteurs profitent des avantages de la libre circulation des marchandises.

On peut se demander après tout ce que nous venons de voir sur le régime juridique des génériques comment des contrefaçons peuvent arriver à pénétrer la chaîne du médicament compte tenu, des exigences de fabrication, de qualité, de sécurité et des nombreux contrôles qu'un médicament doit suivre avant d'être commercialisé.

La réponse est pourtant simple. Le marché de la contrefaçon est un marché très attractif si bien que les industriels comme les pays qui en sont victimes ne le déclarent pas car les pertes subies sont négligeables. Ainsi, l'OMS a publié des chiffres édifiants en indiquant que moins de 5% des Etats membres signalent ce genre d'activités. Parallèlement à cela, le relâchement des législations favorise ce genre de pratiques. Le recul du principe de précaution est un exemple parmi tant d'autres. Heureusement, les failles des législations sont compensées autant que faire se peut par des mécanismes de vigilance et de contrôle de la qualité.

Pour ce qui est de l'Union européenne, cette mission revient à l'agence européenne des produits de santé dont la principale mission est de protéger la santé. Le fait qu'elle fonctionne en réseau avec les autres Etats membres (cf. supra) permet d'accroître l'efficacité des contrôles et de réduire la marge de manœuvre des

¹²⁷ CJCE, 11 décembre 2003, Doc Morris.

¹²⁸ *Ibid.*, p. 24.

contrefacteurs. Toutefois on peut déplorer l'absence d'enthousiasme des laboratoires à dénoncer ce genre de pratiques.

D'une part, ils craignent de se mettre à dos les gouvernements des pays concernés ce qui à terme peut compliquer une éventuelle délocalisation. D'autre part, les circuits de la contrefaçon étant tellement complexes, il est peu probable que s'ils engageaient des actions en justice, elles soient suivies d'effet. Enfin, le simple signalement d'un médicament contrefait sur le territoire où se situe le laboratoire entraîne « le blocage de tous les produits originaux du laboratoire pendant des mois et c'est son image de marque qui en pâtit »¹²⁹.

Médicaments génériques et responsabilité

Après avoir vu l'essentiel de la réglementation des médicaments génériques et une partie des enjeux d'un tel régime juridique, il faut maintenant envisager la question de la mise en jeu de la responsabilité de l'État exclusivement en qualité d'acteur sanitaire et/ou de la Communauté en matière de génériques et spécialement de délivrance d'AMM. En effet, il s'agit d'un domaine florissant de la jurisprudence qui à l'heure actuelle est en pleine mutation.

Classiquement, il s'agit bien évidemment d'une responsabilité extracontractuelle dans la mesure où l'État comme la communauté sont tiers au contrat implicite passé entre le fabricant et le consommateur. De ce fait, on ne s'attardera que très peu sur cette responsabilité civile du fait des produits défectueux.

Il est autrement plus intéressant de procéder à une comparaison entre l'engagement de la responsabilité de l'État et celui de la Communauté car on observe un basculement de la faute lourde vers la faute simple et un certain mimétisme de la part de Luxembourg. Cela dit, compte tenu de l'étroite imbrication des règles nationales et communautaires régissant les génériques il est de facto logique que la question de la responsabilité le soit aussi.

Ainsi, nous allons voir qu'il est possible de rechercher aussi bien la responsabilité de l'État que celle de la Communauté lors de la réalisation d'un risque sanitaire dans la mesure où ils ont failli dans

¹²⁹ *Ibid.*, p. 25.

leur mission de contrôle et de surveillance; et qu'un très net basculement de la jurisprudence nationale et communautaire¹³⁰ est en train de bouleverser les règles classiques d'engagement de la responsabilité. Il semble qu'on aboutisse à un double régime de responsabilité fondé à la fois sur la faute lourde et sur la faute simple.

Un régime de responsabilité calqué entre Etats et Communauté

En matière de responsabilité pour risque, il est de prime abord plus évident de rechercher celle du fabricant plutôt que celle des pouvoirs publics, d'une part, parce qu'il s'agit d'un mécanisme de responsabilité civile plus aisé à mettre en oeuvre¹³¹, d'autre part parce qu'un laboratoire pharmaceutique est rarement insolvable. Seulement l'Etat et la Communauté ne sont pas ici « *de simples figurants* »¹³², ils ont un rôle décisif dans la commercialisation des médicaments et donc des génériques.

Ils se situent à la fois en amont et en aval de la mise sur le marché. En effet, en leur qualité d'autorité sanitaire, ils sont compétents pour délivrer l'AMM (cf. supra) mais, ils ont également un devoir de suivi et de surveillance car une AMM n'est jamais accordée ad vitam.

Par ailleurs, on parle ici de responsabilité conjointe de l'Etat et de la Communauté, non au sens d'une responsabilité commune¹³³, mais plutôt en raison du fait qu'ils ont une compétence concurrente pour la délivrance de l'AMM d'un même produit. Ainsi en cas de réalisation d'un risque sanitaire il devient légitime de rechercher la responsabilité de l'autorité sanitaire nationale puis de la

¹³⁰ Même s'il est plus timide.

¹³¹ Il s'agit d'un mécanisme de responsabilité sans faute, art 1386-10 et s du Code civil (loi n° 98-389 du 19 mai 1998 relative à la responsabilité du fait des produits défectueux).

¹³² Danièle CRISTOL, « La responsabilité des autorités nationale et communautaire relative au contrôle de la mise sur le marché des médicaments », *Revue de droit sanitaire et social*, 2004, pp. 132-147.

¹³³ Ce qui est difficilement possible dans la mesure où il s'agit de deux ordres juridiques distincts.

Commission¹³⁴. Cette mise en jeu de la responsabilité se fera sur la base de la faute lourde ou de son équivalent communautaire, la violation caractérisée. En outre, en raison de la multiplicité des acteurs en cause en pareil cas, il est nécessaire de procéder à un partage des responsabilités.

La faute lourde, fondement de la responsabilité des pouvoirs publics

Actuellement, le principal fondement de la responsabilité de l'Etat ou de la Communauté est la faute lourde ou son équivalent communautaire, une violation caractérisée¹³⁵. La faute lourde s'explique ici en raison du fait qu'il s'agit d'une responsabilité extracontractuelle du fait des produits défectueux. En effet, les pouvoirs publics ne sont pas directement responsables de la qualité et de l'innocuité du médicament vis-à-vis du consommateur, contrairement au fabricant qui l'est pleinement.

Il est donc logique que sa responsabilité soit engagée plus facilement c'est-à-dire par le biais de la responsabilité sans faute qui équivaut à une présomption. Nous allons donc voir dans quelle mesure la responsabilité de l'Etat, en l'occurrence la France, et celle de la Communauté peuvent être recherchées en cas de dommage causé par l'utilisation d'un médicament autorisé.

La responsabilité extracontractuelle de l'Etat

En France, la responsabilité de l'Etat en la matière n'est pas une responsabilité politique mais administrative. En effet, le directeur de l'Agence française pour la sécurité sanitaire des produits de santé¹³⁶, compétent en matière de délivrance d'AMM, « prend, au

¹³⁴ En effet, le pouvoir de décision appartient à la Commission et pas à l'Agence européenne des médicaments.

¹³⁵ Nous ne reviendrons pas sur le fait qu'il s'agit d'un schéma classique de responsabilité avec une faute, un dommage, et un lien de causalité entre les deux.

¹³⁶ Ci après dénommée AFSSAPS.

nom de l'Etat, les décisions »¹³⁷ qui concernent la commercialisation des produits de santé.

Il engage donc la responsabilité de l'Etat en cas de non-conformité de sa décision aux exigences de santé publique sans préjuger du principe général de responsabilité de la puissance publique dégagée par l'arrêt Blanco du Tribunal des Conflits du 8 février 1973. De là, il convient de déterminer le régime de responsabilité et son fondement.

Dans un premier temps comme le souligne Danièle Cristol¹³⁸, on peut « exclure l'idée d'une responsabilité sans faute de l'Etat fondée sur le risque. En effet, la prise en charge du risque incombe aux fabricants au titre de leur responsabilité civile »¹³⁹. Sans compter la jurisprudence, constante, en l'espèce qui précise que « l'autorisation d'une spécialité pharmaceutique n'a pas pour but de faire garantir par l'Etat l'efficacité et l'innocuité du produit »¹⁴⁰.

L'Etat n'est pas considéré comme « l'assureur du risque social lié à l'activité de production des médicaments »¹⁴¹ car il ne fait que les contrôler en vertu de son pouvoir de police sanitaire. De ce fait, la faute lourde est apparue comme le fondement juridique adéquat à l'engagement d'une telle responsabilité et la jurisprudence semble y tenir. Par faute lourde, on entend une faute d'une particulière gravité consistant en une erreur grossière d'appréciation ou en une négligence manifeste.

Cependant, il faut préciser que les cas de mise en jeu de la responsabilité de l'Etat sont assez peu nombreux ce qui conduit à un certain immobilisme du droit en la matière. C'est en matière civile que se situe l'essentiel de la jurisprudence. En effet, le seul cas porté devant le juge administratif qui comporte un intérêt juridique suffisant est l'affaire dite du « stalinon » dont les effets ont causé la mort d'une centaine de personnes dans les années 50.

Le Conseil d'Etat a reconnu la faute lourde comme fondement de la responsabilité étatique. Ainsi en déboutant les laboratoires pharmaceutiques de leur demande pour une raison purement procédurale à savoir le non respect du principe « nemo auditur

¹³⁷ Article 5322-2 du Code de la santé publique.

¹³⁸ *Ibid.*, p. 134.

¹³⁹ Cf. note 2.

¹⁴⁰ Cass com. 24 novembre 1987.

¹⁴¹ *Ibid.*, p. 136.

proprium turpitudinem allegans », il a expressément visé la faute lourde qui depuis s'avère en être le fondement unique.

Malgré tout, on ne peut s'empêcher de remarquer que, même si le choix de la faute lourde relève d'une certaine logique juridique, il est néanmoins contestable. En effet, la faute lourde, en raison de son extrême gravité est particulièrement difficile à démontrer compte tenu des critères stricts qu'elle requiert pour sa qualification.

A cela on ajoute, une mise en jeu de la responsabilité du fabricant facilitée à l'extrême par le biais d'une présomption de responsabilité et on obtient de manière détournée une exonération quasi systématique de l'Etat dans la survenance d'un risque sanitaire. En effet, il est évident que le consommateur lambda cherchant légitimement la réparation de son préjudice assignera de façon préférentielle le laboratoire fabricant.

D'une part, il sera rarement insolvable et d'autre part, les indemnités correspondant au préjudice après consolidation seront sans commune mesure avec celles qui pourront être obtenues devant le juge administratif. De plus, en ce qui concerne les médicaments génériques et eux seuls, ce régime de la faute lourde devient inacceptable et la logique juridique qui permettait de la justifier tombe.

Sans reprendre tous les éléments susdéveloppés au cours du chapitre premier de la première partie concernant l'AMM, les génériques ne sont que des copies des princeps. Or ces princeps ont tous obtenu une AMM avant leur commercialisation. Par conséquent, la mise en cause de l'Etat, dans le cas de la survenance d'un risque lié à la mise sur le marché d'un médicament générique ne peut être fondée sur la faute lourde dans la mesure où un premier examen a déjà été effectué pour le princeps. Cela n'a aucun sens de renforcer la protection de l'Etat en l'espèce puisque les génériques doivent être des copies parfaites du princeps.

Dès lors on peut légitimement supposer que si l'AMM a été accordée au princeps et compte tenu de la durée de la protection de la molécule avant qu'elle ne tombe dans le domaine public, la probabilité de survenance d'un risque sanitaire lié au générique est minime. Si le risque sanitaire ne s'est pas réalisé avec le princeps, il y a peu de chance qu'il intervienne avec le générique.

Par ailleurs, le seul risque qui puisse se produire étant lié à la qualité du générique fabriqué, il est supporté par le laboratoire fabricant. On peut donc en déduire que la faute lourde ne se justifie

pas. Elle se justifie d'autant moins qu'en matière de générique, on est dans le cadre d'une AMM simplifiée. En d'autres termes, l'Etat a sciemment réduit l'étendue de son contrôle sanitaire il est donc parfaitement inéquitable de maintenir à son égard la protection de la faute lourde. De plus, nous pouvons dire sans trop nous avancer que la mise en cause de l'Etat dans la survenance d'un risque sériel lié à la commercialisation d'un générique est peu probable.

Mais alors, nous sommes face à un dilemme, car si les cas de mise en cause de l'Etat en l'espèce, sont quasi impossibles, comment alors obtenir un revirement de jurisprudence et basculer sur une faute simple ? La logique voudrait qu'en matière de génériques la responsabilité de l'Etat soit engagée sur le seul fondement de la faute simple.

D'un strict point de vue juridique cela ne semble pas déraisonnable compte tenu du recul manifeste de la faute lourde dans l'ensemble des branches du droit et d'un point de vue sociologique cela se défend également. En effet, nous vivons comme le disent Messieurs Malaurie et Aynès dans un contexte où « l'esprit de sécurité et le refus du risque sont la maladie mortelle des sociétés industrielles contemporaines ».

Dès lors, faciliter la réparation d'un dommage ne semble pas aller à l'encontre de l'état d'esprit actuel bien au contraire. De plus cela serait dans la droite ligne du développement des mécanismes de protection mis à la disposition de consommateur. Une nette tendance au basculement de la faute lourde à la faute simple est en train de se mettre en place aussi bien au plan du droit national que du droit communautaire ce qui prouve par les faits que la faute lourde a fait son temps.

Nous développerons cette évolution ultérieurement, car au préalable, il convient de s'attarder quelques instants sur les conditions de mise en jeu de la responsabilité de la Communauté spécialement de la Commission en matière de délivrance d'AMM puisqu'elle est compétente. Cette mise en perspective des conditions de responsabilité entre le niveau national et le niveau communautaire nous permettra ensuite de montrer que les deux régimes évoluent en même temps et dans la même direction.

La responsabilité extracontractuelle de la Communauté

La Communauté dispose comme nous l'avons vu plus haut d'une compétence en matière de délivrance d'AMM. C'est sur la base des recommandations de l'Agence européenne des médicaments que la Commission accorde ou non l'autorisation de commercialisation.

De ce fait, elle est susceptible d'engager sa responsabilité lors de chaque prise de décision. En matière de délivrance d'AMM, il s'agit d'une responsabilité extracontractuelle comme pour l'Etat national, la responsabilité contractuelle ne visant que le laboratoire fabriquant. Elle est fondée sur l'article 288 al 2 du traité CE qui dispose qu'« en matière de responsabilité non contractuelle, la Communauté doit réparer, conformément aux principes généraux communs aux droits des Etats membres, les dommages causés par ses institutions ou par ses agents dans l'exercice de leurs fonctions ».

Il s'agit ici d'un cadre au sein duquel le juge communautaire dispose d'une très large marge de manœuvre pour établir les règles de responsabilités selon les cas. Elle a été complétée par l'article 14 du règlement 2309/93 du 22 juillet 1993 qui énonce qu'« à l'instar des dispositions régissant les AMM nationales, la délivrance d'une AMM communautaire n'affecte pas les responsabilités civiles et pénales du fabriquant, ou du titulaire de l'autorisation si celui-ci est différent ».

Il s'agit bien évidemment d'une responsabilité pour faute même si (au regard de l'article 288 al 2 TCE) la responsabilité sans faute fait partie des principes généraux des droits des Etats. La CJCE a cependant exclu cette possibilité dans les années 80 et l'a réaffirmé récemment¹⁴².

Ainsi, en l'espèce, elle ne sera engagée que si la décision d'autoriser la commercialisation du générique est illicite. Cela recouvre « une violation caractérisée du droit communautaire résultant d'une méconnaissance manifeste et grave »¹⁴³.

Les conditions d'engagement sont classiques. Il faut dans un premier temps que la règle de droit, objet de la violation, soit d'effet direct et donc par là créatrice de droits dans le chef des

¹⁴² CJCE 6 décembre 1984, *Biovilac*, et CJCE 15 juin 2000, *Dorsch consult c/ Conseil et Commission*.

¹⁴³ *Ibid.*, p. 143.

particuliers, ensuite qu'il y ait un préjudice certain et enfin un lien de causalité direct entre la violation et le dommage¹⁴⁴. Il faut préciser que « ces conditions sont les mêmes que l'acte soit normatif (de portée générale) ou administratif (de portée individuelle) », ¹⁴⁵ ce qui est important compte tenu que les décisions d'AMM sont des décisions à caractère individuel. On peut d'ores et déjà remarquer que la responsabilité de la Communauté en matière de délivrance d'AMM se situe au même degré d'exigence que la responsabilité des autorités nationales.

Cette exigence est cohérente avec l'étendue du pouvoir d'appréciation de la Commission qui n'est pas loin d'être une forme de pouvoir discrétionnaire, sachant que comme il n'est fait aucune différence entre une décision de portée générale et une décision à caractère individuel, on ne peut se baser sur cette *summa divisio* pour déterminer les limites de ce pouvoir. Ainsi la CJCE a affirmé qu'« il convient de constater que la nature générale ou individuelle d'un acte d'une institution, n'est pas un critère déterminant pour identifier les limites du pouvoir d'appréciation dont dispose l'institution en cause »¹⁴⁶.

Quoiqu'il en soit, comme pour la faute lourde, l'exigence d'une violation caractérisée n'est pas dans l'intérêt du requérant qui supporte la charge de la preuve¹⁴⁷. On peut alors émettre les mêmes réserves que précédemment quant à l'opportunité d'un tel fondement sachant qu'au plan communautaire les difficultés sont exacerbées (contradiction de jurisprudence, opacité et complexité des textes et des voies de recours...). On peut encore ajouter que dans la mesure où, les limites du pouvoir d'appréciation de la Commission sont floues et à géométrie variable, il va être d'autant plus ardu de démontrer la violation caractérisée de la règle de droit litigieuse.

D'autant qu'en matière de génériques elle va devenir quasiment impossible compte tenu du précédent que constitue la délivrance de l'AMM du princeps. D'une part, il est peu probable que survienne une faute puisqu'on se situe dans le cadre d'une procédure

¹⁴⁴ CJCE 5 mars 1996, Brasserie du pêcheur et Factotame.

¹⁴⁵ *Ibid.*, p. 143.

¹⁴⁶ CJCE 4 juillet 2000, Laboratoires Bergaderm et Goupil c/Commission (point 46).

¹⁴⁷ *Actori incombis probatio*.

simplifiée, d'autre part, il est également peu probable qu'un risque constitutif de dommages intervienne après la mise sur le marché du générique. Ainsi le fondement de la violation caractérisé est ici non avenu.

Une autre raison qui pousse à remettre en cause ce fondement nécessite une analyse comparative du système français et du système communautaire. En effet, on observe un recul manifeste de la faute lourde en France et les juges comme le législateur sont de moins en moins enclin à recourir à ce fondement. Or, le juge communautaire, lui, paraît y être très attaché¹⁴⁸.

Cependant, il est douteux que cela puisse encore être valable longtemps car il va être difficile d'avoir un hiatus sur le fondement de la responsabilité entre le droit national et le droit communautaire. Des évolutions sont donc possibles et nous verrons de quoi il retourne en détails dans le présent chapitre.

Vers un double régime de responsabilité

La faute lourde, nous l'avons vu, est remise en cause comme unique fondement de la responsabilité des autorités sanitaires nationales et communautaires. De ce fait, il convient de s'interroger sur l'émergence possible d'un nouveau fondement plus approprié comme celui de la faute simple.

En effet, on observe depuis quelques années une tendance au basculement de la faute lourde à la faute simple. Cela présente à la fois un avantage et un inconvénient.

D'une part, cela facilite de façon significative l'action en justice dans la mesure où il est toujours plus aisé de rapporter la preuve d'une faute simple que d'une faute lourde dont les critères sont plus stricts. D'autre part, cela présente des inconvénients en ce sens, que cela complexifie le droit applicable dans la mesure où en matière d'AMM, il n'y a pas une exacte substitution d'un fondement à l'autre, mais une coexistence des deux selon les cas. Il est pour le moment délicat d'avoir une partition définie des situations où la faute lourde est applicable ou pas, Il faut donc voir au cas par cas.

¹⁴⁸ CJCE 15 juin 2000, Dorsch consult c/ Conseil et Commission.

L'avènement de la faute simple comme nouveau fondement

Avant d'analyser à proprement parler l'opportunité de la faute simple comme fondement de la responsabilité, il est important de signaler que nous ne sommes pas dans le cadre d'un régime unitaire et les solutions varient selon la qualité du requérant (fabricant ou tiers victime). En effet comme le souligne à juste titre Madame Danièle Cristol, il est logique que la preuve d'une faute lourde soit maintenue à l'égard du fabricant car « il est le plus à même d'évaluer le risque présenté par le médicament »¹⁴⁹.

De même, il serait absurde d'exiger des autorités sanitaires une parfaite prévision des risques à longue échéance, le risque zéro n'existant dans aucune activité humaine. Aussi bien, le fait que nous soyons dans une relation entre professionnels justifie le maintien de la faute lourde. Par contre, il n'en va pas de même à l'égard du tiers victime.

En effet, si celui-ci a tout intérêt à attaquer le laboratoire, qui a priori, a peu de chances d'être insolvable, et compte tenu du fait que le montant de l'indemnisation octroyée par le juge judiciaire sera sans commune mesure avec celle du juge administratif. Néanmoins, il peut vouloir engager la responsabilité de l'Etat et c'est dans ce cas de figure que la faute simple intervient.

En effet, la faute lourde oblige le requérant à rapporter la preuve d'une faute d'une particulière gravité c'est à dire « une erreur tellement flagrante qu'un non professionnel ne l'aurait probablement pas commise : par exemple, la survenance d'une faute inexcusable lors de l'octroi de l'AMM ou la mise en œuvre de la procédure de contrôle de manière particulièrement hâtive et négligente, voire son absence de réalisation dans les faits [...] »¹⁵⁰.

De ce fait, la faute simple apparaît comme une bonne alternative et permet de rééquilibrer les parties à l'action, ne serait-ce parce que nous nous trouvons dans le cadre plus large du droit de la consommation, qui implique de pondérer les obligations et les disparités entre le professionnel et le consommateur.

Dès lors, on remarque une évolution de la jurisprudence en ce sens, évolution amorcée par la célèbre affaire du sang contaminé.

¹⁴⁹ *Ibid.*, p. 136.

¹⁵⁰ *Ibid.*, p. 137.

Cette affaire a été le point de départ d'une remise en cause profonde du régime de responsabilité en matière de médicaments. Sans revenir sur le fond de l'affaire qui n'est pas notre objet, elle a cependant joué un rôle majeur au plan de la sécurité sanitaire. En effet, l'assimilation des produits dérivés du sang aux médicaments a permis de mettre en jeu la responsabilité de l'Etat pour carence fautive¹⁵¹.

La carence fautive s'analyse en l'incapacité de l'Etat à prévenir un risque sanitaire par l'adoption de mesures appropriées. Cette solution a ensuite été reprise dans l'affaire des contaminations liées à l'amiante¹⁵² et on a même été plus loin dans le cas des vaccinations contre l'hépatite B ayant engendré des scléroses en plaques où l'Etat a été reconnu pleinement responsable sur la base d'une responsabilité sans faute, ce que le juge judiciaire se refuse toujours de faire tant que le lien de causalité n'est pas direct et certain. Petit à petit la faute simple semble gagner du terrain et compte tenu des solutions dégagées par la jurisprudence on peut tenter un raisonnement par analogie.

En effet, si l'Etat français a pu être reconnu responsable pour carence fautive c'est par le biais de la requalification des produits stables dérivés du sang en médicaments. On peut donc en déduire que c'est le régime des médicaments qui, parce qu'il est beaucoup strict, fait peser davantage d'obligations sur l'Etat et de ce fait permet d'engager sa responsabilité sur la base d'une faute simple. De plus, les contrôles opérés par les autorités sanitaires sont très nombreux et interviennent à chaque étape du processus de fabrication du médicament.

Par conséquent, la multiplicité des obligations à la charge des pouvoirs publics contribue à accroître le degré d'exigence de sécurité sanitaire. Cela permet de pouvoir se fonder sur une carence fautive, soit l'équivalent de la faute simple en matière de contrôle et de délivrance d'AMM. Enfin, le régime juridique des médicaments ayant permis d'opérer ce basculement, il apparaît vraisemblable que

¹⁵¹ CE Ass. 9 avril 93, *M.D.* concl. H. Legal.

¹⁵² CAA Marseille, 18 octobre 2001, *Ministre de l'emploi et de la solidarité c/Consorts Thomas*.

la solution de la carence fautive puisse être considérée comme un fondement possible à la responsabilité des pouvoirs publics en matière de délivrance d'AMM, a fortiori dans le cadre des médicaments génériques (cf. supra) même si à ce jour aucune jurisprudence n'est intervenue en l'espèce. De ce fait, on ne peut pour le moment établir de généralités quant à son utilisation. C'est donc au cas par cas qu'il convient de l'appréhender.

Une évolution empreinte de casuistique

Compte tenu de l'impossibilité matérielle de dégager pour l'instant un régime juridique précis de la faute simple en la matière, il convient de rechercher les critères qui pourraient permettre son application. Madame Danièle Cristol, propose de combiner deux critères à savoir : « celui de la difficulté des activités en cause au regard de leur finalité directe d'intérêt général, ainsi que celui relatif à l'étendue des missions et des moyens confiés à l'Administration pour prévenir les dommages »¹⁵³.

Elle explique que dans le cadre de la délivrance d'AMM, la faute lourde pourrait perdurer justement au regard de la finalité d'intérêt général de l'autorisation qui est délivrée dans l'intérêt de la collectivité et non d'un individu et de la complexité des contrôles. Elle devrait également perdurer en raison des enjeux de l'autorisation c'est à dire la prévention contre la survenance d'un risque qui ne peut être que sériel.

De plus, rappelons pour mémoire que nous nous trouvons dans le cadre du contentieux de l'excès de pouvoir et que le juge ne peut procéder qu'à une appréciation de l'erreur manifeste¹⁵⁴. D'autre part, elle fait également remarquer que : « pour la délivrance d'AMM le contrôle exercé par l'AFSSAPS perdrait une grande partie de sa vocation s'il pouvait aboutir à amoindrir la responsabilité du fabricant par l'instauration d'un régime de responsabilité de l'Etat plus souple. Rien ne justifie en effet de

¹⁵³ *Ibid.*, p. 140.

¹⁵⁴ CE Ass. 21 décembre 1990, *Confédération nationale des associations familiales catholiques* concl. B Stirn et CE Sect. 25 avril 2001, *Association Choisir la Vie* concl. S Boissard.

transférer une part de responsabilité du contrôlé vers le contrôleur »¹⁵⁵.

Il n'en va pas de même en ce qui concerne la modification ou le retrait de l'AMM. Madame Cristol estime que la faute simple serait applicable dans ces deux cas. Or en extrapolant un peu cela intéresse au premier plan les médicaments génériques.

En effet, ces médicaments font l'objet d'une procédure d'autorisation et de contrôle simplifiée compte tenu de leur nature de copie. En conséquence les arguments soulevés plus haut au bénéfice de la faute lourde tombent: la difficulté du contrôle et les moyens à disposition de l'Administration. Le princeps ayant fait l'objet d'une commercialisation bien antérieure a priori sans histoire (dans le cas contraire, le générique n'aurait pas été fabriqué), le poids des obligations à la charge de l'Etat est donc considérablement atténué.

On peut alors émettre l'hypothèse qu'en ce qui concerne les génériques non seulement, la modification et le retrait de l'AMM sont soumis à la faute simple mais aussi son octroi ce qui ne semble pas être le cas pour un médicament classique.

En outre, on peut ajouter non sans une certaine ironie que cela cadre avec la philosophie utilitariste du régime juridique des génériques, bien que cette fois ce soit au détriment de l'autorité sanitaire ce qui permet d'émettre quelques doutes quant à sa concrétisation ! D'autre part, un autre élément est à prendre en considération : le rôle du principe de précaution. En matière de responsabilité, son influence est importante à tel point que la jurisprudence l'a reconnu comme tel¹⁵⁶.

Ainsi le principe de précaution devient un élément de contrôle de la légalité d'une mesure prise pour protéger la santé publique. Cependant, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, le principe de précaution n'est pas vraiment un principe autonome et on doit pour optimiser son efficacité le combiner au principe de proportionnalité.

Cette combinaison est essentielle car il est impératif de mettre en balance les moyens mis en œuvre et le but à atteindre. On l'a vu le principe de précaution peut s'avérer paralysant s'il n'est pas tempéré par le principe de proportionnalité. Cela dit, il permet

¹⁵⁵ *Ibid.*, p. 141.

¹⁵⁶ CE Sect. 25 septembre 1998, *Association Greenpeace France*.

d'étendre sensiblement le champ du contrôle de la légalité de la décision d'autorisation de mise sur le marché. Deux conséquences sont alors à examiner. D'une part, cela renforce la sécurité sanitaire car plus le contrôle est large, plus la prise en compte des risques est importante donc meilleure est la protection de la santé. D'autre part, et c'est ici l'essentiel, « la carence fautive à prévenir un risque médicamenteux devrait donc être de nature, à l'égard des tiers, à engager la responsabilité de l'Etat sans exiger une faute qualifiée »¹⁵⁷.

Pour terminer, il semble que ce fondement de la carence fautive soit lentement mais sûrement en train de se mettre en place. De plus, elle ne semble pas rencontrer d'obstacles insurmontables et il faut garder à l'esprit que la responsabilité des pouvoirs publics et une responsabilité « secondaire » voire accessoire et il est fortement probable que seule soit engagée celle du fabricant a fortiori dans le cadre de médicaments génériques.

Si comme on vient de le voir, on assiste progressivement à l'avènement de la faute simple par le biais de la carence fautive en droit interne, ce n'est pas aussi évident en droit communautaire où une évolution du fondement est envisageable mais à plus long terme.

Un régime de responsabilité de la Communauté trop rigide

Comme nous l'avons vu plus haut, la responsabilité de la Communauté est susceptible d'être engagée lors de chaque décision d'autorisation de commercialisation d'un médicament par la Commission. Cependant, les conditions de mise en jeu de sa responsabilité sont très strictes ce qui la rend particulièrement difficile à actionner.

De ce fait, nous sommes amenés à nous interroger sur l'éventualité d'un assouplissement de ce régime compte tenu des incohérences qu'il comporte notamment quant à son fondement. Nous venons de voir que cet assouplissement a été amorcé en droit interne mais compte tenu de l'étroite imbrication des dispositions relatives à l'AMM entre le niveau national et le droit

¹⁵⁷ *Ibid.*, p. 142.

communautaire il est légitime d'envisager une évolution similaire à ce niveau.

Nous allons donc voir dans quelle mesure cet assouplissement du régime de la violation caractérisée peut être réalisé tout en prenant en compte le fait qu'il ne s'agit que d'une hypothèse théorique valable seulement pour un pan spécifique du régime.

Un assouplissement nécessaire du régime en droit communautaire

Un assouplissement du régime de responsabilité s'avère effectivement nécessaire et ce pour plusieurs raisons. En effet, l'exigence d'une violation caractérisée du droit communautaire est de plus en plus difficile à justifier.

D'une part, parce que comme nous l'avons mentionné plus haut, en matière de génériques l'engagement de la responsabilité de la Communauté risque d'être anecdotique. D'autre part, le délai de recours est seulement de deux mois à compter de la parution au journal officiel de l'acte, en l'espèce l'AMM, ou de la notification au destinataire ce qui laisse peu de temps pour qu'apparaisse un risque sanitaire et ainsi faire la constatation d'un préjudice qui conditionne l'intérêt à agir!

En conséquence, renforcer encore un peu plus la protection de la Communauté par l'exigence de la preuve d'une violation caractérisée est parfaitement inutile, voire à la limite, en contradiction avec le principe d'accessibilité des voies de recours pour le requérant. Pour toutes ces raisons, la faute simple apparaît comme un bon compromis que l'on peut justifier en reprenant la distinction entre fabricants et tiers victimes.

En ce qui concerne les fabricants, il apparaît logique comme en droit interne de maintenir à leur égard l'exigence de la violation caractérisée. Cela s'explique par le fait, qu'outre les enjeux financiers que représente une AMM, elle est avant tout octroyée dans le but de protéger la santé des consommateurs après l'évaluation du bilan risques/bénéfices du médicament visé.

A ce sujet, le Tribunal de première instance (TPICE) y voit la garantie de la prééminence du principe de protection de la santé publique¹⁵⁸, ce qui explique que la CJCE ne procède qu'à un

¹⁵⁸ TPICE 26 nov. 2002, *Artogdan Gmbh c/ Commission*, (pt. 173), « la

contrôle restreint¹⁵⁹. Ainsi, comme en droit interne, les laboratoires fabricants sont responsables au premier chef de la qualité du médicament par le biais de leur responsabilité civile. Il est donc logique qu'ils ne puissent se retourner contre la Communauté que dans le cadre d'une violation caractérisée pour afin de ne pas « transférer une part de responsabilité du contrôlé vers le contrôleur »¹⁶⁰.

Cependant, toujours comme en droit interne, il n'en va pas de même pour les tiers victimes, pour qui, il est envisageable d'appliquer le mécanisme de la faute simple. Toutefois, cette possibilité est moins évidente ici qu'au plan national.

En effet, nous sommes dans une optique de protection des consommateurs ce qui pourrait justifier une plus grande souplesse. Et il semble que la jurisprudence communautaire aille dans ce sens. Dans l'arrêt *Artogodan*, le TPICE a expressément étendu le champ d'application du principe de précaution à la santé publique alors qu'il n'est visé dans les textes qu'en matière d'environnement, et en a fait un principe général du droit communautaire¹⁶¹ autonome qui

protection de la santé publique doit incontestablement se voir reconnaître une importance prépondérante par rapport aux considérations économiques ».

¹⁵⁹ CJCE 21 janv.1999, *Upjohn Ltd c/ The Licensing Authority*, (pt. 34), « En effet, il ressort de la jurisprudence de la Cour que, lorsqu'une autorité communautaire est appelée, dans le cadre de sa mission, à effectuer des évaluations complexes, elle jouit de ce fait d'un large pouvoir d'appréciation dont l'exercice est soumis à un contrôle juridictionnel limité qui n'implique pas que le juge communautaire substitue son appréciation des éléments de fait à celle de ladite autorité. Ainsi, le juge communautaire se limite, en pareil cas, à examiner la matérialité des faits et les qualifications juridiques que cette autorité en déduit et, en particulier, si l'action de cette dernière n'est pas entachée d'une erreur manifeste ou de détournement de pouvoir, ou si cette autorité n'a pas manifestement dépassé les limites de son pouvoir d'appréciation ».

¹⁶⁰ cf. note 26.

¹⁶¹ TPICE 26 nov. 2002, *Artogodan GmbH c/ Commission*, (pt 184), « Il en résulte que le principe de précaution peut être défini comme un principe général du droit communautaire imposant aux autorités compétentes de

oblige les autorités sanitaires à prendre les mesures appropriées en vue de protéger la santé publique en faisant passer avant les intérêts économiques.

En outre, en 1998, la CJCE avait précisé que « lorsque des incertitudes subsistent quant à l'existence ou à la portée de risques pour la santé des consommateurs, les institutions peuvent prendre des mesures de protection sans avoir à attendre que la réalité et la gravité de ces risques soient pleinement démontrées »¹⁶². En d'autres termes, le principe de précaution met à la charge des autorités sanitaires des obligations positives notamment une obligation d'anticipation.

De plus, le TPICE a indiqué, toujours dans l'arrêt *Artegodan*¹⁶³, que le régime de la preuve était conditionné par la référence au principe de précaution qui n'est autre que la consécration juridique de la primauté de la santé publique sur les enjeux économiques. Par conséquent, la primauté de la santé, en tant qu'intérêt supérieur devrait suffire à opérer, en tous cas pour le consommateur un basculement vers la faute simple.

prendre des mesures appropriées en vue de prévenir certains risques potentiels pour la santé publique, la sécurité et l'environnement, en faisant prévaloir les exigences liées à la protection de ces intérêts sur les intérêts économiques. En effet, dans la mesure où les institutions communautaires sont responsables, dans l'ensemble de leurs domaines d'action, de la protection de la santé publique, de la sécurité et de l'environnement, le principe de précaution peut être considéré comme un principe autonome découlant des dispositions susmentionnées du traité ».

¹⁶² TPICE 16 juillet 1998, *Bergaderm et Goupil c/Commission*.

¹⁶³ *Ibid.*, pt 174, « Dans le cadre de l'octroi et de la gestion des AMM des médicaments, ce principe impose, en premier lieu, la prise en compte exclusive des considérations relatives à la protection de la santé, en deuxième lieu, la réévaluation du bilan bénéfices/risques présenté par un médicament, lorsque des données nouvelles suscitent des doutes quant à son efficacité ou à sa sécurité, et, en troisième lieu, la mise en œuvre du régime de la preuve conformément au principe de précaution, invoqué de manière implicite par la Commission (voir, ci-dessus, point 165), lequel est le corollaire notamment du principe de la prééminence des exigences liées à la protection de la santé sur les intérêts économiques.

A ce sujet, Madame Cristol, précise que « dans un tel contexte, il semble que l'on puisse envisager que la carence des institutions communautaires dans la prévention des risques sanitaires soit de nature à engager plus facilement la responsabilité de la Communauté »¹⁶⁴. Cependant ce ne sont que des suppositions et contrairement au droit interne ou le basculement vers la faute simple a été amorcé, les juges ont encore tout à démontrer.

Un assouplissement partiel et incertain

Cet assouplissement du régime de la faute lourde n'est envisageable pour le moment que partiellement car il est lié à la *summa divisio* entre consommateur et professionnel. Seul le consommateur pourrait se prévaloir d'une faute simple. Cela dit, sa réalisation reste incertaine pour plusieurs raisons.

D'une part, la Commission dispose en matière d'AMM d'un pouvoir quasi discrétionnaire ce qui lui laisse une large marge de manœuvre pour apprécier la potentialité d'un risque. De plus, le TPICE indique dans l'arrêt Artégodan, que le recours au principe de précaution dépend du niveau de protection choisi par la Commission¹⁶⁵.

On le voit, cet attendu ne va pas vraiment dans le sens d'un assouplissement, puisque la Commission ne va pas sciemment simplifier la mise en jeu de sa responsabilité. Il est donc probable qu'elle joue avec le principe de précaution en fonction des situations rencontrées, a fortiori, dans la mesure où le juge n'exerce qu'un contrôle de l'erreur manifeste d'appréciation et ne substitue pas son interprétation à celle de la Commission (cf. note 30).

¹⁶⁴ *Ibid.*, p. 146.

¹⁶⁵ *Ibid.*, pt 186, « Lorsque l'évaluation scientifique ne permet pas de déterminer l'existence du risque avec suffisamment de certitude, le recours ou l'absence de recours au principe de précaution dépend en règle générale du niveau de protection choisi par l'autorité compétente dans l'exercice de son pouvoir discrétionnaire.[...] Ce choix doit cependant être conforme au principe de la prééminence de la protection de la santé publique, de la sécurité et de l'environnement sur les intérêts économiques, ainsi qu'aux principes de proportionnalité et de non-discrimination ».

D'autre part, une nouvelle distinction est à prendre en compte, temporelle cette fois, selon qu'on se situe avant ou après la délivrance de l'AMM¹⁶⁶. La jurisprudence a clairement établi qu'il n'y avait pas de renversement de la charge de la preuve sur la tête de la Commission en cas de risque pendant la durée de validité de l'AMM.

Nous sommes là dans une situation extrême, mais une demi-mesure c'est à dire la preuve d'une faute simple est sans doute possible. Cet arrêt présente l'avantage d'avoir posé les limites du régime de la preuve. Nous savons d'ores et déjà que la faute lourde n'a plus la même assise juridique et qu'elle est de plus en plus contestable bien qu'elle reste le fondement unique pour l'instant. Mais le simple fait de savoir jusqu'où le juge est prêt ou pas à aller en matière de preuve, permet de dégager une marge de manœuvre à la faute simple et des perspectives d'évolution.

De plus, dans la mesure où, les mécanismes nationaux et communautaires de responsabilité sont intimement liés compte tenu de la procédure d'AMM, il est peu probable que l'on puisse rester longtemps avec une coexistence des deux fondements pour le consommateur selon la juridiction devant laquelle il introduira sa requête. Un tel hiatus serait difficilement justifiable d'autant que le fait générateur du dommage sera identique à savoir une mauvaise évaluation des risques pour un même produit.

Enfin, pour être tout à fait précis, il est assez hypothétique que cette évolution vers la faute simple se fasse par le biais des génériques. Elle se fera certainement dans le cadre d'un princeps à

¹⁶⁶ *Ibid.*, pt 191, « le titulaire de l'AMM d'un médicament n'est pas tenu, durant la période de validité de cette autorisation, d'apporter la preuve de l'efficacité et/ou de l'innocuité de ce médicament. C'est incontestablement à l'autorité compétente qu'il incombe, comme le reconnaît la Commission, d'établir que l'une des conditions alternatives relatives au retrait, à la modification ou à la suspension d'une AMM, énoncées par l'article 11 de la directive 65/65, est remplie. Contrairement aux allégations des requérantes, le fait d'admettre que, en cas d'incertitude scientifique, des doutes raisonnables concernant l'efficacité ou l'innocuité d'un médicament sont susceptibles de justifier une mesure de précaution ne saurait être assimilé à un renversement de la charge de la preuve ».

moins que la psychose relative à la qualité des génériques soit de la partie ! Auquel cas, pourquoi ne pas envisager un revirement de jurisprudence !

Conclusion

La mise en place d'un régime juridique spécifique aux médicaments génériques a eu de nombreuses incidences positives qui ont contribué à leur développement. Les médicaments génériques sont devenus en moins d'une dizaine d'années des poids lourds de l'économie et ont atteint les objectifs fixés par les gouvernements. Ainsi, le marché des génériques a quintuplé en cinq ans grâce à la collaboration des professionnels de santé par le biais des mécanismes d'incitation à la prescription en DCI et à la substitution¹⁶⁷.

Ils ont retrouvé un crédit de confiance de la part des professionnels comme des consommateurs. Même si leur régime juridique a été considérablement allégé par rapport aux médicaments classiques, ils bénéficient ipso facto de leurs avantages et de la réduction de leurs inconvénients notamment grâce à l'évolution des connaissances de la science et des procédés de fabrication.

Cependant, si leur réglementation a permis de doper le marché, ils sont néanmoins une catégorie fragile de médicaments. Pour limiter la perte de leurs parts de marché, les industriels développent des stratégies que l'on pourrait qualifier de manœuvres dilatoires.

En effet, pour prendre un exemple, le laboratoire, UCB Pharma, a commercialisé pendant longtemps un produit appelé « Zyrtec® » indiqué dans le traitement des allergies. La molécule allait tomber dans le domaine public. Dans un premier temps, UCB Pharma a cédé la molécule contenue dans le Zyrtec® au laboratoire Pfizer qui l'a commercialisé sous le nom de « Réactine® ». Pendant ce temps, UCB Pharma a lancé une campagne de promotion auprès des médecins de sa nouvelle spécialité « le Xyzall® ».

Or, la molécule active du Xyzall®, non substituable, est un élément de celle du Zyrtec® qui, elle, est substituable. Ainsi, avec sa nouvelle spécialité, UCB Pharma écarte tout risque de devoir faire face à la concurrence d'un générique.

Autre exemple, le « Lipanthyl® », médicament commercialisé par le laboratoire Fournier avec un dosage à 200mg, a vu apparaître

son générique. Aussitôt, le laboratoire, a réagi en mettant sur le marché le même produit mais dosé à 160mg sous une autre forme pharmaceutique qui est protégée donc non substituable.

Le laboratoire Merck, qui fabrique pourtant ses propres génériques, commercialisait un produit appelé « glucophage® » avec un dosage à 850mg. Sur le même principe que précédemment, lorsque le générique correspondant est sorti, le glucophage 1000mg a fait son apparition.

Enfin, le laboratoire Astra Zeneca commercialisait, une spécialité appelée « oméprazole » sous le nom de « Mopral® » en co-marketing avec Aventis pour le « Zoltum® ». Il faut préciser que l'oméprazole fait partie des spécialités leader sur le marché mondial de la pharmacie. Deux ans avant la chute dans le domaine public du Mopral®, Astra Zeneca a commencé à commercialiser sans co-marketeur, l'esoméprazole qui n'est autre qu'un des isomères¹⁶⁸ actifs de l'omeprazole sous le nom d' « Inexium® ». A la chute du brevet, il a suffi d'activer les réseaux de visite médicale pour promouvoir l'Inexium®, au détriment du Mopral® et du Zoltum®, réduisant ainsi fortement la substitution potentielle par un simple transfert de prescription.

Ces exemples nous permettent de prendre conscience du fait que, même si le régime juridique des génériques est particulièrement favorable à l'industrie pharmaceutique, il n'empêche que les laboratoires contournent cette réglementation et pas seulement dans le souci d'offrir un choix plus large de thérapeutiques au patient ! Si l'immense majorité des laboratoires opte pour des stratégies comme celles susmentionnées, il n'est pas certain que les génériques résistent longtemps. De même, la commercialisation de médicaments sous de nouveaux dosages n'est pas forcément dans l'intérêt des caisses d'assurance maladie qui vont devoir rembourser des produits plus chers.

Face à ce phénomène, les pouvoirs publics ont réagi en mettant en place des mécanismes comme le TFR. Mais nous avons vu que c'est une technique dangereuse à long terme. La France a réagi en complétant son dispositif de telle manière qu'un changement de sels dans une molécule ne soit plus un élément constitutif d'une

¹⁶⁸ Qualifie chacune des molécules qui diffèrent par leur forme chimique développée, mais non par leur formule brute.

nouvelle spécialité non « généricable » paralysant ainsi la substitution.

Ainsi, on assiste à un paradoxe incroyable où finalement toutes les mesures adoptées en faveur du développement des médicaments génériques sont en train de se retourner contre eux. De là à dire que les génériques sont à l'agonie, il faut raison garder. Cela serait d'autant plus dommageable dans la mesure où les génériques sont essentiels à l'évolution des systèmes de santé des pays en voie de développement et des pays du Tiers Monde car leur faible coût facilite l'accès aux soins.

Bibliographie

Textes

Droit communautaire

Directive 65/65 CEE du 26 janvier 1965, JOCE 9 février 1965, n° L 22, p 17.

Directive 97/55/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 octobre 1997 modifiant la directive 84/450/CEE sur la publicité trompeuse afin d'y inclure la publicité comparative JOCE n° L 290 du 23/10/1997 p.18 –23.

Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatifs aux médicaments à usage humain, JOCE L 311, 28 novembre 2001.

Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004, JOCE L 136, 30 avril 2004.

Droit français

Code de la consommation.

Code de la propriété intellectuelle.

Code de la santé publique.

Loi n°98-1194 du 23 décembre 1998, JO, 27 décembre 1998.

Loi de financement de la sécurité sociale pour 2003, LOI n°2002-1487 du 20 décembre 2002, JO du 24 décembre 2002.

Ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de santé, (JO 25 avril 1996, n°98, p 6311).

Ouvrages et manuels

- BELANGER, Michel, *Droit communautaire pharmaceutique*, Paris, Litec, Droit pharmaceutique, 2004.
- BELANGER, Michel, *Droit international de la santé*, Paris, PUF, Que sais-je ?, 1997.
- CAMPION, Marie-Danièle et VIALA, *Les médicaments génériques*, Paris, Litec Droit pharmaceutique, 2001.
- LAMY, *Droit de la Santé*, Paris, Litec, 2004.
- BUISSON, Jean-Philippe et GIORGI, Dominique, *La politique du Médicament*, Paris, Montchrestien, coll. Clefs, 1997.
- BOUAL, Jean-Claude et BRACHET, Philippe, *Santé et principe de précaution*, Paris, L'Harmattan, 2003.

Revue et articles

- Actualités pharmaceutiques*, octobre 2004, n°434.
- Le pharmacien de France*, n°4, 2005.
- Prescrire*, enquête septembre 2000 tome 20, n° 209, p 610.
- Rencontre parlementaire sur le médicament, Assemblée Nationale, 27 avril 2005, Table ronde n°1 «L'AMM, quel niveaux d'exigences réglementaires adopter ? ».
- ALEXANDRE, Emmanuelle, CAMPION, Marie-Danièle et VION, Daniel, «Régulation de la dépense pharmaceutique dans l'Union européenne, Etat des lieux et défis », *Bulletin de l'Ordre des pharmaciens*, novembre 2002, n° 376, pp. 373-379.
- ANDRE, Christine, «Les transformations contemporaines des politiques de santé en Europe », *CEPREMAP*, novembre 2004.
- DINTRAS, Johann, « les médicaments génériques », *IRDPB-CERAF Bordeaux IV*, 2000.

Doctrine

- BAGHESTANI-PERREY, Laurence, « Le TFR, une nouvelle étape de responsabilisation dans la politique de développement des médicaments génériques », *Les petites affiches*, Journaux judiciaires associés, 28 août 2003, n° 172.

BELANGER, Michel, « Les médicaments génériques, l'apport du droit communautaire européen », *Revue Suisse de Droit de la Santé*, 2004, n°3, pp. 23-30.

BERTHET MAILLOLS, Elisabeth et MONLEAUD-DUPY, Jacqueline, « Médicaments génériques et protection administrative des données de l'AMM (CJCE, 3 décembre 1998) », *Les Petites Affiches*, Journaux judiciaires associés, 23 juillet 1999, n°146, pp. 22-27.

BINDER, Olivier, «Médicaments génériques, droit des marques, doit de substitution et publicité comparative », *Les petites affiches*, Journaux judiciaires associés, n°102, 24 mai 1999, pp. 4-13.

BINDER, Olivier, « Mise à jour des enjeux juridiques et économiques des médicaments juridiques dans le paysage pharmaceutique », *Les Petites Affiches*, Journaux judiciaires associés, 23 mars 1998, n°35, pp. 8-12.

BLOCH, Jean-François et SCHMITT, Philippe, « Le certificat complémentaire de protection institué par le règlement n° 1768-92 du 18 juin 1992 », *Gazette du Palais*, 26 octobre 1993, pp. 1280-1283.

CALVO, Jean, « Les médicaments génériques et le droit de la concurrence : totem ou tabou ? », *Les Petites Affiches*, Journaux judiciaires associées, 17 avril 1992, n°47, pp. 6-11.

CAYLA, Jean-Simon, « Le principe de précaution fondement de la sécurité sanitaire », *Revue de droit sanitaire et social*, Dalloz, 1998, pp. 491-495.

CRISTOL, Danièle, « le droit des produits de santé : La responsabilité des autorités nationales et communautaires relative à la mise sur le marché des médicaments », *Revue de droit sanitaire et social*, Dalloz, 2004, pp. 132-147.

DUNEAU, Michel, « Développement des médicaments génériques en France : avancées et réticences », *Revue Droit et Médecine*, Elsevier, Paris, 1997, pp. 1-6.

GASTINEL, Eric, « Libres propos sur la date de l'AMM et le CCP des médicaments », *Gazette du Palais*, 1995, pp. 920-923.

HAGUET, Bertrand et VION, Daniel, « Procédure abrégée : médicament essentiellement similaires et protection des données », *Gazette du Palais*, 17 juin 1999, pp. 864-867.

LARRIERU, Jacques et HOUIN, Georges, « Médicament générique et propriété industrielle », *Revue internationale de Droit Economique*, 2000, pp. 173-185.

POILLOT PERUZZETTO, Sylvaine, « L'apport du droit communautaire aux problèmes posés par le médicament générique », *Revue internationale de Droit Economique*, De Boeck-Université, 2000, pp. 196-205.

VIALA, Georges et BURTIN, Jean-François, « La libre circulation des médicaments et ses limites au travers de la jurisprudence de la Cour de justice des Communautés européennes » *Revue de droit sanitaire et social*, Dalloz, 1998, p. 87.

ZAMBROWSKI, Jean-Jacques, MCU Université René Descartes Paris V, *Actualités pharmaceutiques*, pp. 13-21.

Jurisprudence

Cour de justice des Communautés européennes :

CJCE, 20 février 1979, *Cassis de Dijon*, C-120/78.

CJCE 6 décembre 1984, *Biovilac*, C-59/83 et CJCE 15 juin 2000, *Dorsch consult c/ Conseil et Commission*, C 237/98 P.

CJCE 5 mars 1996, *Brasserie du pêcheur et Factotame*, C-46/93 et C-48/93.

CJCE, 9 juillet 1997, *Generics BV c/ Smith Kline and French Lab Ltd*, C-316/95.

CJCE 3 décembre 1998, *the Queen c/ The Licensing Authority, the Wellcome Fondation Ltd, Glaxo Operatings UK Ltd*, C-368/96.

CJCE 21 janv.1999, *Upjohn Ltd c/ The Licensing Authority*, C-120/97.

CJCE 4 juillet 2000, *Laboratoires Bergaderm et Goupil c/Commission*, C-352/98 P.

CJCE 23 janvier 2003, *The Queen on the Application of Novartis Pharmaceuticals UK Ltd c/ The Licensing Authority establish by the medicine Act 1968*, C-106/01.

Tribunal de Première instance

TPICE 16 juillet 1998, *Bergaderm et Goupil c/Commission*, T-199/96.

TPICE 26 nov. 2002, *Artegodan GmbH c/ Commission*, T-74/00, T-76/00, T-83/00 à T-85/00, T-132/00, T-137/00 et T-141/00.

Conseil d'état

CE Ass. 21 décembre 1990, *Confédération nationale des associations familiales catholiques* concl. B Stirn, Rec. Lebon, 105743 105810 105811 105812.

CE Ass. 9 avril 93, *M.D.* concl. H. Legal, Rec. Lebon, 138653.

CE Sect. 25 septembre 1998, *Association Greenpeace France*, Rec. Lebon, 194348.

CE Sect. 25 avril 2001, *Association Choisir la Vie* concl. S Boissard, Rec. Lebon, 216521.

Cour administrative d'appel

CAA Marseille, 18 octobre 2001, *Ministre de l'emploi et de la solidarité c/Consorts Thomas*.

Ressources électroniques

www.europa.eu.int.

www.who.int

www.legifrance.gouv.fr

www.prescrire.org

www.wto.org

www.afssaps.fr