

**Décision n° 13-D-11 du 14 mai 2013**  
**relative à des pratiques mises en œuvre dans le secteur**  
**pharmaceutique**

L'Autorité de la concurrence (section IB),

Vu la lettre, enregistrée le 2 novembre 2009 sous les numéros 09/0117 F et 09/0118 M, par laquelle la société Teva Santé a saisi l'Autorité de la concurrence de pratiques mises en œuvre par la société Sanofi-Aventis France ;

Vu la décision n° 10-D-16 du 17 mai 2010 relative à des pratiques mises en œuvre par la société Sanofi-Aventis France ;

Vu la décision n° 10-SO-03 du 16 juin 2010, enregistrée sous le numéro 10/0059 F, par laquelle l'Autorité s'est saisie d'office de pratiques mises en œuvre par la société Bristol Myers Squibb dans le secteur de la commercialisation des génériques du médicament Plavix® ;

Vu la décision du 21 juin 2010 par laquelle le rapporteur général adjoint a procédé à la jonction de l'instruction de deux affaires enregistrées sous les numéros 09/0117 F et 10/0059 F ;

Vu les articles 101 et 102 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne ;

Vu le livre IV du code de commerce, et notamment ses articles L. 420-1 et L. 420-2 ;

Vu le rapport du conseiller auditeur du 19 octobre 2012 ;

Vu les décisions liées à la protection du secret des affaires n° 10-DSA-18 du 18 janvier 2010 ; n° 10-DSA-24 du 27 janvier 2010 ; n° 10-DSA-28 du 28 janvier 2010 ; n° 10-DECR-01 du 1er février 2010 ; n° 10-DECR-04 du 24 février 2010 ; n° 10-DSA-187, 10-DSA-188, 10-DSA-206, 10-DSA-207, 10-DSA-208, 10-DSA-209, 10-DSA-210 et 10-DSA-211 du 8 octobre 2010 ; n° 11-DSA-45, 11-DSA-46, 11-DSA-47 et 11-DSA-48 du 4 février 2011 ; n° 11-DEC-12 du 25 mars 2011 ; n° 11-DSA-173 et 11-DSA-174 du 9 juin 2011 ; n° 11-DSA-225, 11-DSA-226, 11-DSA-236 et 11-DSA-237 du 2 août 2011 ; n° 11-DSA-321 et 11-DSA-322 du 26 octobre 2011 ; n° 11-DSA-338 du 9 novembre 2011 ; n° 11-DSA-342 du 15 novembre 2011 ; n° 11-DEC-47 du 18 novembre 2011 ; n° 12-DEC-02 et 12-DEC-03 du 26 janvier 2012 ; n° 12-DSA-131 et 12-DSA-132 du 23 mars 2012 ; n° 12-DSA-144 et 12-DSA-145 du 4 avril 2012 ; n° 12-DSA-207 du 13 juin 2012 ; n° 12-DSA-215 du 21 juin 2012 ; n° 12-DEC-29 du 20 juillet 2012 ; n° 12-DEC-34 du 2 août 2012 ; n° 12-DSA-343 du 11 octobre 2012 ; n° 12-DSA-345 du 12 octobre 2012 ; n° 12-DSA-354 du 16 octobre 2012 ; n° 12-DSA-342 du 17 octobre 2012 ;

Vu les autres pièces du dossier ;

Vu les observations présentées par les sociétés Teva Santé, Sanofi-Aventis France, Sanofi SA, Bristol Myers Squibb SARL, Bristol Myers Squibb Company et par le commissaire du Gouvernement ;

Le rapporteur, le rapporteur général adjoint, le commissaire du Gouvernement et les représentants des sociétés Teva Santé, Sanofi-Aventis France, Sanofi SA, Bristol Myers Squibb SARL et Bristol Myers Squibb Company entendus lors de la séance de l'Autorité de la concurrence du 8 novembre 2012 ;

Le représentant de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) entendu sur le fondement des dispositions de l'article L. 463-7, deuxième alinéa, du code de commerce ;

Adopte la décision suivante :

## SOMMAIRE

<b>I. Introduction .....</b>	<b>8</b>
A. LA SAISINE DE TEVA SANTÉ.....	8
B. LA PROCÉDURE DE MESURES CONSERVATOIRES .....	9
C. LA SAISINE D’OFFICE PORTANT SUR DES PRATIQUES MISES EN ŒUVRE PAR SANOFI-AVENTIS ET BMS.....	9
<b>II. Le secteur concerné.....</b>	<b>10</b>
A. LES ACTEURS DU MARCHÉ.....	10
1. TEVA SANTÉ.....	10
2. LES SOCIÉTÉS SANOFI-AVENTIS ET BMS .....	10
a) Sanofi-Aventis.....	10
b) BMS .....	11
3. LES AUTRES SOCIÉTÉS OPÉRANT SUR LE MARCHÉ .....	11
B. LES PRODUITS : PLAVIX® ET SES GÉNÉRIQUES.....	11
1. PLAVIX®.....	11
2. PROTECTION BREVETAIRE DE PLAVIX® .....	12
3. GÉNÉRIFICATION DE PLAVIX® .....	13
4. PORTÉE DE LA GÉNÉRIFICATION DE PLAVIX® .....	16
C. LES RÈGLES APPLICABLES AUX MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES SUR LE MARCHÉ FRANÇAIS.....	16
1. DÉFINITION D’UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE .....	16
2. LES ÉTAPES DE LA GÉNÉRIFICATION D’UN MÉDICAMENT : .....	18
a) L’utilisation des données cliniques et les tests de bioéquivalence .....	18
b) La procédure d’AMM.....	19
c) La détermination du prix.....	19
d) L’information du titulaire du princeps et l’inscription au répertoire des génériques .....	19
e) Les conséquences de l’inscription d’un générique au répertoire des génériques .....	20
<b>III. Les pratiques relevées .....</b>	<b>23</b>
A. LA COMMUNICATION DE SANOFI-AVENTIS RELATIVE À LA PROTECTION ACCORDÉE PAR LE BREVET SCA .....	23
1. DESCRIPTION DU BREVET SCA .....	23
a) La rédaction du brevet SCA jusqu’en février 2010 .....	23
b) L’interprétation du brevet SCA formulée par Sanofi-Aventis .....	24

2. LA COMMUNICATION DE SANOFI-AVENTIS AUTOUR DU BREVET SCA PRÉALABLEMENT À LA COMMERCIALISATION DES GÉNÉRIQUES DE PLAVIX®.....	24
a) La communication auprès des laboratoires génériqueurs.....	24
b) La communication auprès des autorités de santé.....	25
B. LA COMMUNICATION DE SANOFI-AVENTIS ET DE BMS AUPRÈS DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ RELATIVE À PLAVIX® ET À SES GÉNÉRIQUES .....	26
1. LE DISCOURS PUBLIC DE SANOFI-AVENTIS .....	26
2. L'ÉTABLISSEMENT PAR SANOFI-AVENTIS ET BMS D'ARGUMENTAIRES COMMERCIAUX VISANT À REMETTRE EN CAUSE LA SUBSTITUABILITÉ DES GÉNÉRIQUES DE PLAVIX®.....	28
a) Les argumentaires destinés aux médecins.....	28
b) Les argumentaires destinés aux pharmaciens .....	32
3. L'APPLICATION DE CETTE STRATÉGIE SUR LE TERRAIN .....	34
a) Le discours véhiculé par les représentants de Sanofi-Aventis.....	34
<i>Les témoignages directs des professionnels de la santé</i> .....	34
<i>Les témoignages des médecins</i> .....	34
<i>Les témoignages des pharmaciens</i> .....	35
<i>Les informations recueillies par la Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés</i> .....	38
<i>La réponse de la CNAMTS du 4 octobre 2010</i> .....	39
<i>La réponse de la CNAMTS du 4 mai 2011</i> .....	40
<i>Les éléments obtenus auprès des groupements de pharmacies</i> .....	42
b) Le discours véhiculé par les représentants de BMS.....	43
C. L'EFFET DU DISCOURS DES LABORATOIRES SUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....	44
D. L'ÉVOLUTION DU MARCHÉ DU CLOPIDOGREL DEPUIS L'AUTOMNE 2009 .....	46
1. L'ÉVOLUTION DU TAUX DE GÉNÉRIFICATION DE PLAVIX®.....	46
2. LA PERSISTANCE DE COMPORTEMENTS ATYPIQUES CHEZ LES MÉDECINS ET LES PHARMACIENS .....	48
3. L'ÉTABLISSEMENT ET LE MAINTIEN D'UNE POSITION FORTE DE CLOPIDOGREL WINTHROP® SUR LE MARCHÉ DES GÉNÉRIQUES DU CLOPIDOGREL .....	50
<b>IV. Les griefs notifiés .....</b>	<b>50</b>
<b>V. Discussion .....</b>	<b>51</b>
A. SUR LA PROCÉDURE .....	51
a) Sur les fonctions précédentes du rapporteur .....	51
b) Sur la présentation de la notification de griefs .....	52
c) Sur la supposée différence de traitement entre Sanofi-Aventis et BMS..	52

<b>B.</b>	<b>SUR L'APPLICABILITÉ DU DROIT DE L'UNION .....</b>	<b>53</b>
	<b>a) Les principes applicables .....</b>	<b>53</b>
	<b>b) Appréciation en l'espèce .....</b>	<b>54</b>
<b>C.</b>	<b>SUR LES GRIEFS.....</b>	<b>55</b>
<b>1.</b>	<b>SUR LE GRIEF D'ABUS DE POSITION DOMINANTE NOTIFIÉ À SANOFI-AVENTIS .....</b>	<b>55</b>
	<b>a) Sur le marché pertinent et la position de Sanofi-Aventis sur ce marché 55</b>	
	<i>Sur la définition du marché pertinent.....</i>	<i>55</i>
	◆ Sur le marché de produits .....	55
	◆ Sur la distinction entre le marché de la ville et le marché hospitalier .....	57
	◆ Sur la dimension géographique du marché.....	58
	<i>Sur la position de Sanofi-Aventis sur le marché pertinent .....</i>	<i>58</i>
	<i>Les principes applicables.....</i>	<i>58</i>
	<i>Appréciation en l'espèce.....</i>	<i>60</i>
	◆ La part de marché de Sanofi-Aventis .....	60
	◆ Les autres facteurs d'appréciation .....	61
	<i>Conclusion sur la position dominante de Sanofi-Aventis .....</i>	<i>63</i>
	<b>b) Sur le grief.....</b>	<b>63</b>
	<i>Observations liminaires .....</i>	<i>63</i>
	<i>Des connaissances insuffisantes en matière de pharmacologie .....</i>	<i>64</i>
	<i>Une maîtrise imparfaite du cadre juridique réglementant les spécialités génériques.....</i>	<i>65</i>
	<i>Le rôle central de la visite médicale .....</i>	<i>65</i>
	<i>L'aversion au risque des professionnels de la santé .....</i>	<i>66</i>
	<i>Une pratique de dénigrement peut être constitutive d'un abus de position dominante.....</i>	<i>67</i>
	<i>Sur le standard de preuve .....</i>	<i>69</i>
	◆ Arguments de Sanofi-Aventis.....	69
	◆ Appréciation de l'Autorité.....	69
	<i>Sur le recours à des témoignages recueillis au cours de l'instruction.....</i>	<i>70</i>
	◆ Arguments de Sanofi-Aventis.....	70
	◆ Le droit applicable .....	70
	◆ Appréciation en l'espèce.....	71
	<i>Sur le recours aux autres éléments du dossier .....</i>	<i>76</i>
	<i>Sur la transmission d'informations manifestement erronées ou non vérifiées visant à jeter le discrédit sur les génériques concurrents de Plavix® .....</i>	<i>77</i>

◆ Arguments de Sanofi-Aventis.....	77
◆ Appréciation de l’Autorité.....	78
<i>Sur les effets de la pratique mise en œuvre par Sanofi-Aventis sur les professionnels de la santé</i> .....	84
◆ Arguments de Sanofi-Aventis.....	84
◆ Appréciation de l’Autorité.....	85
<i>Sur les effets de la pratique mise en œuvre par Sanofi-Aventis sur le marché du clopidogrel</i> .....	94
◆ Arguments de Sanofi-Aventis.....	94
◆ Appréciation de l’Autorité.....	95
<i>Sur le lien entre le discours dénigrant et la position dominante de Sanofi-Aventis</i> .....	98
<i>Sur la durée de la pratique</i> .....	99
<i>Conclusion sur l’abus de position dominante mis en œuvre par Sanofi-Aventis</i> .....	99
2. SUR LE GRIEF D’ENTENTE ENTRE SANOFI-AVENTIS ET BMS.....	100
D. SUR L’IMPUTABILITÉ DE LA PRATIQUE COMMISE PAR SANOFI-AVENTIS .....	100
a) Arguments de Sanofi.....	100
b) Le droit applicable .....	101
c) Appréciation en l’espèce.....	102
<i>Sur le prétendu caractère non opérationnel de Sanofi</i> .....	102
<i>Sur la prétendue autonomie de Sanofi-Aventis dans la détermination de sa politique commerciale</i> .....	103
<i>Sur l’imbrication des dirigeants</i> .....	104
E. SUR LES SANCTIONS .....	105
1. SUR LA VALEUR DES VENTES.....	106
2. SUR LA DÉTERMINATION DU MONTANT DE BASE.....	107
a) Sur la gravité des faits.....	107
<i>Arguments de Sanofi-Aventis</i> .....	107
<i>Appréciation de l’Autorité</i> .....	107
b) Sur l’importance du dommage causé à l’économie.....	109
<i>Arguments de Sanofi-Aventis</i> .....	109
<i>Appréciation de l’Autorité</i> .....	109
<i>Sur l’ampleur de la pratique</i> .....	109
<i>Sur les caractéristiques du secteur concerné</i> .....	110
<i>Sur les conséquences de la pratique</i> .....	110

♦ La différence de prix entre Plavix® et ses génériques .....	111
♦ Le taux de pénétration observé pour les génériques de Plavix® .....	111
♦ Le taux de pénétration qui aurait pu prévaloir en l'absence de pratique ...	112
♦ La mesure de l'importance du dommage causé à l'économie .....	114
<i>Conclusion sur la détermination du montant de base</i> .....	115
<b>3. SUR LA PRISE EN COMPTE DES CIRCONSTANCES PROPRES À SANOFI-AVENTIS .....</b>	<b>115</b>
a) <b>Sur la puissance économique de Sanofi-Aventis et du groupe auquel elle appartient .....</b>	<b>115</b>
b) <b>Sur la vérification du maximum applicable.....</b>	<b>116</b>
<b>F. SUR L'OBLIGATION DE PUBLICATION .....</b>	<b>116</b>
<b>DÉCISION.....</b>	<b>120</b>

## I. Introduction

1. Par lettre en date du 2 novembre 2009, enregistrée sous les numéros 09/0117 F et 09/0118 M, l'Autorité de la concurrence a été saisie d'une plainte de la société Teva Santé relative à des pratiques mises en œuvre par la société Sanofi-Aventis France (ci-après « Sanofi-Aventis ») dans le secteur pharmaceutique. Celle-ci abuserait, selon la plaignante, de sa position dominante sur le marché « ville » du clopidogrel en France sur lequel elle commercialise son médicament princeps Plavix®, et son auto-générique, Clopidogrel Winthrop®, en dénigrant le générique commercialisé par Teva Santé, Clopidogrel HCS®.
2. Sanofi-Aventis est le laboratoire coproducteur et coexploitant avec la société à responsabilité limitée Bristol Myers Squibb (BMS), dans le cadre de la société en nom collectif Sanofi Pharma Bristol Myers Squibb, du médicament princeps Plavix®, un antiagrégant plaquettaire, « blockbuster » mondial et produit phare pour Sanofi-Aventis, ayant pour principe actif le clopidogrel.
3. Sanofi-Aventis produit et exploite également, par l'intermédiaire de sa division « Génériques » dénommée Winthrop, l'auto-générique Clopidogrel Winthrop® 75 mg, commercialisé en France depuis le 5 octobre 2009.
4. Teva Santé a commencé à commercialiser sur le marché « ville » français, le 15 octobre 2009, Clopidogrel HCS® 75 mg, devenu par la suite Clopidogrel Teva Pharma® 75mg, spécialité générique de Plavix®. D'autres laboratoires ont également lancé, sur ce même marché, une spécialité générique de Plavix® à partir du mois d'octobre 2009.

### A. LA SAISINE DE TEVA SANTÉ

5. Dans sa saisine, Teva Santé a fait valoir en substance que Sanofi-Aventis dénigrerait les génériques de Plavix® (hors son propre générique du clopidogrel) auprès des médecins prescripteurs et pharmaciens d'officine. Ces propos dénigrants auraient consisté à mettre en évidence les différences existant entre, d'une part, Plavix® et, d'autre part, les génériques concurrents de Sanofi-Aventis – à savoir un sel différent et une hétérogénéité des indications thérapeutiques, notamment pour l'indication « syndrome coronarien aigu » (ci-après « SCA ») – et à les présenter comme dangereuses pour la santé des patients.
6. Sanofi-Aventis aurait également alerté les professionnels de la santé sur la mise en cause de leur responsabilité en cas de substitution de Plavix® par d'autres génériques que l'auto-générique Clopidogrel Winthrop®. Ces propos – qui auraient été véhiculés sur le terrain par les délégués pharmaceutiques et les visiteurs médicaux via la plateforme téléphonique Sanofi-Aventis ainsi que dans la presse – auraient suscité un doute dans l'esprit des professionnels de la santé quant à la bioéquivalence et *de facto* à la substituabilité des génériques autres que l'auto-générique Clopidogrel Winthrop®.

7. Teva Santé a indiqué dans sa saisine que ce discours véhiculé par Sanofi-Aventis avait obéré le succès commercial du lancement de son générique. Il aurait en effet entraîné :
  - des mentions par certains médecins, sur leurs ordonnances, lors de la prescription de Plavix®, de « Plavix® non substituable » ou « substituable uniquement par l’auto-générique Winthrop® » ;
  - au niveau des officines, des refus de commandes de la part de clients habituels de Teva Santé pour sa gamme de génériques et/ou d’annulation de précommandes.

#### **B. LA PROCÉDURE DE MESURES CONSERVATOIRES**

8. La saisine était assortie d’une demande de mesures conservatoires.
9. Par sa décision n° 10-D-16 du 17 mai 2010, l’Autorité de la concurrence a rejeté cette demande tout en décidant de poursuivre l’instruction de l’affaire au fond sur deux pratiques en particulier :
  - la communication effectuée par Sanofi-Aventis auprès des laboratoires concurrents, visant à empêcher ces derniers de se prévaloir de l’indication SCA ;
  - la communication effectuée par Sanofi-Aventis auprès des professionnels de la santé, médecins et pharmaciens, insistant sur les différences existant entre le médicament princeps Plavix® et les génériques du clopidogrel, hors générique Winthrop®.

#### **C. LA SAISINE D’OFFICE PORTANT SUR DES PRATIQUES MISES EN ŒUVRE PAR SANOFI-AVENTIS ET BMS**

10. Par une décision n° 10-SO-03 du 16 juin 2010, enregistrée sous le numéro 10/0059 F, l’Autorité s’est saisie d’office de pratiques mises en œuvre par BMS dans le secteur de la commercialisation des génériques du médicament Plavix®.
11. Par une décision en date du 21 juin 2010, le rapporteur général adjoint de l’Autorité de la concurrence a procédé à la jonction de l’instruction des affaires 09/0117 F et 10/0059 F.

## **II. Le secteur concerné**

### **A. LES ACTEURS DU MARCHÉ**

#### **1. TEVA SANTÉ**

12. Teva Santé appartient au groupe Teva Pharmaceutical Industries Ltd, fondé en 1901, leader mondial des médicaments génériques. Ce groupe est présent dans environ 60 pays, et a réalisé un chiffre d'affaires mondial de plus de 11 milliards de dollars en 2008, de près de 14 milliards de dollars en 2009 et de plus de 16 milliards de dollars en 2010.
13. Le groupe Teva a pour activité la recherche, le développement, la production et la commercialisation de produits pharmaceutiques à usage humain, principes actifs et médicaments génériques.
14. En décembre 2008, le groupe Teva a racheté le groupe pharmaceutique Barr Pharmaceuticals et sa filiale Pliva. Il a également racheté en août 2010 le laboratoire générique Ratiopharm.
15. Teva Santé est une société par actions simplifiée ayant pour activité principale la production et la commercialisation de médicaments génériques. Elle est le troisième génériqueur français et présente le plus large portefeuille de génériques sur ce marché, avec environ 230 produits. Teva Santé dispose d'un site de production à Sens – acquis en 2002 auprès de la société Bayer Pharma – et emploie environ 400 personnes en France.
16. En 2010, Teva Santé a réalisé en France un chiffre d'affaires d'environ 280 millions d'euros<sup>1</sup>.

#### **2. LES SOCIÉTÉS SANOFI-AVENTIS ET BMS**

##### **a) Sanofi-Aventis**

17. Issu de la fusion en 2004 du groupe Sanofi-Synthelabo et du groupe Aventis, le groupe Sanofi est le 6<sup>ème</sup> laboratoire pharmaceutique au monde (4<sup>ème</sup> avant les fusions importantes intervenues dans l'industrie pharmaceutique en 2009). Il a réalisé un chiffre d'affaires mondial de 29,306 milliards d'euros en 2009 et de 30,384 milliards d'euros en 2010.
18. Le groupe Sanofi est présent dans environ 100 pays sur cinq continents et compte environ 100 000 collaborateurs fin 2010, sans compter les 5 600 employés de Merial.
19. Sa force de vente mondiale comprenait, au 31 décembre 2010, 32 686 visiteurs médicaux, dont 10 287 en Europe.
20. Sanofi dispose de 22 sites de recherche et développement et de 75 sites de production.
21. En France, Sanofi-Aventis, filiale de Sanofi, est le leader de l'industrie pharmaceutique. Elle a dégagé en 2010 un chiffre d'affaires d'environ 2,7 milliards d'euros.

---

<sup>1</sup> Source Infogreffe, cote 8755 (09/0117 F).

## **b) BMS**

22. Le groupe pharmaceutique Bristol Myers Squibb a réalisé en 2010 un chiffre d'affaires mondial de 19,5 milliards de dollars et se classe au douzième rang de l'industrie pharmaceutique mondiale.
23. Avec 2840 collaborateurs et 864 millions d'euros de chiffre d'affaires en 2010, BMS est la première filiale du groupe hors États-Unis.

### **3. LES AUTRES SOCIÉTÉS OPÉRANT SUR LE MARCHÉ**

24. En France, 18 autres entreprises commercialisent des génériques de clopidogrel. Il s'agit en particulier des sociétés Arrow Génériques, filiale du groupe Arrow, racheté récemment par Watson Pharmaceuticals, et qui a réalisé en 2009 un chiffre d'affaires d'environ 125 millions d'euros, et Biogaran, filiale du groupe Servier, qui a réalisé pour l'exercice 2009-2010 un chiffre d'affaires d'environ 534 millions d'euros.
25. Figurent également parmi les laboratoires pharmaceutiques opérant sur le marché la société Mylan – filiale du groupe Mylan ayant renforcé sa place en termes de médicaments génériques à la suite du rachat en 2007 de Merck Generics – qui a réalisé en 2010 un chiffre d'affaires d'environ 797 millions d'euros, ainsi que la société Laboratoire Ratiopharm, filiale du groupe Ratiopharm spécialisé dans la fabrication et la diffusion de médicaments génériques, qui a réalisé en 2009 un chiffre d'affaires de près de 126 millions d'euros. Mis en vente par la famille fondatrice Merckle, le groupe Ratiopharm a été racheté par Teva Santé en août 2010.

## **B. LES PRODUITS : PLAVIX® ET SES GÉNÉRIQUES**

### **1. PLAVIX®**

26. Plavix® est un médicament ayant pour principe actif le clopidogrel. Il a bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché (ci-après l'« AMM ») le 15 juillet 1998.
27. Il appartient à la classe de médicaments des antiagrégants plaquettaires. Médicament de première intention, il est prescrit à titre préventif et donc essentiellement en ville par des cardiologues et des généralistes. Il est utilisé dans la prévention des complications liées à l'athérombose, maladie entraînant une rigidité artérielle pouvant conduire à des lésions des parois artérielles et à la survenue de thromboses (caillots sanguins). Ces lésions des parois artérielles, lorsqu'elles se rompent ou se fissurent, peuvent conduire à des accidents cardio-vasculaires graves : accident vasculaire cérébral, crise cardiaque notamment.
28. Délivré uniquement sur ordonnance, Plavix® comporte quatre indications thérapeutiques :
  - l'infarctus du myocarde de moins de 35 jours ;
  - l'accident vasculaire cérébral ischémique de plus de 7 jours et de moins de 6 mois (l'ischémie étant la souffrance tissulaire due au défaut d'oxygénation provoqué par une thrombose ou une compression artérielle) ;

- l'artériopathie oblitérante (à savoir une atteinte obstructive) des membres inférieurs ;
  - le SCA, en association avec l'acide acétylsalicylique (aspirine).
29. Plavix® a été découvert et conçu par Sanofi, puis développé et commercialisé dans le cadre d'une alliance au niveau mondial avec le groupe BMS. Ce partenariat a fait l'objet, le 4 août 1997, d'une notification à la Commission européenne en application des dispositions du règlement n° 17, premier règlement d'application des articles 85 et 86 du traité, puis d'une lettre de confort datée du 28 octobre 1997. Sanofi a concédé l'ensemble des droits privatifs détenus sur Plavix® à une société en nom collectif dénommée « SNC Sanofi Pharma BMS ». Celle-ci est détenue à 50,1 % par Sanofi et à 49,9 % par BMS.
30. Le 4 janvier 1999, la SNC a conclu un contrat de co-promotion et de distribution exclusif avec Sanofi-Aventis et BMS, en vertu duquel celles-ci procèdent, chacune au travers de leur propre réseau de visiteurs médicaux, à la promotion du princeps sous une marque unique<sup>2</sup>.
31. En France, la commercialisation de Plavix® est placée sous la direction opérationnelle de Sanofi-Aventis. BMS ne reçoit que des dividendes au titre de son investissement, ainsi que le paiement des prestations de promotion qu'elle effectue.
32. La commercialisation de Plavix® en France a débuté en février 1999. En ville, il est commercialisé sous la forme Plavix® 75 mg, en boîtes de 30 comprimés. À l'hôpital, il est utilisé sous la forme Plavix® 75 mg et, depuis septembre 2008, Plavix® 300 mg. Le chiffre d'affaires réalisé en France grâce aux ventes de Plavix® à l'hôpital est très faible par rapport à celui réalisé en ville (respectivement 20 millions d'euros et 535 millions d'euros en 2008<sup>3</sup>).

## **2. PROTECTION BREVETAIRE DE PLAVIX®**

33. La protection réglementaire dont bénéficiaient les droits de propriété intellectuelle portant sur les données pharmaceutiques de Plavix® s'est achevée en Europe le 15 juillet 2008<sup>4</sup>.
34. Sanofi-Aventis a cependant indiqué que, outre trois brevets protégeant des étapes du procédé de fabrication de Plavix®, le type de sel utilisé dans Plavix®, l'hydrogénosulfate de clopidogrel, est protégé par le brevet EP0281459, qui a fait l'objet d'un certificat de protection supplémentaire (CCP98C0036) valable jusqu'au 16 février 2013.
35. En effet, la substance active de clopidogrel doit être rendue disponible sous forme de sel. Les médicaments génériques de Plavix® ne peuvent, en raison du brevet détenu par Sanofi-Aventis, contenir de l'hydrogénosulfate de clopidogrel. Ils doivent donc utiliser un sel différent.
36. Sanofi-Aventis continue également de bénéficier d'une protection concernant le traitement du SCA en bithérapie, au travers d'une association clopidogrel – acide

---

<sup>2</sup> Cote 585 (09/0118 M).

<sup>3</sup> Cote 672 (09/0117 F).

<sup>4</sup> Cotes 585 et 586 (09/0118 M).

acétylsalicylique (aspirine). Cette indication est protégée par un brevet EP0881901, qui devait expirer le 17 février 2017 (ci-après le « brevet SCA »).

37. Le 26 avril 2010, Sanofi-Aventis a déposé à l'Institut national de la protection intellectuelle (INPI) un formulaire de demande de certificat complémentaire de protection de médicament (ci-après « CCP ») en application du règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil, du 18 juin 1992, concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments, aux fins de prolonger la durée du brevet SCA. Cette demande était fondée sur l'AMM accordée à Sanofi-Aventis pour le médicament Duoplavin® (une association fixe d'hydrogénosulfate de clopidogrel et d'aspirine). Le 14 avril 2011, sans formuler d'observation supplémentaire, l'INPI a émis une décision de délivrance de CCP sous le régime du règlement (CE) n° 469/2009 du Parlement européen et du Conseil, du 6 mai 2009, concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments, qui est entré en vigueur entre temps et a abrogé le règlement n° 1768/92. Ce CCP expire le 16 février 2022<sup>5</sup>.

### 3. GÉNÉRIFICATION DE PLAVIX®

38. Le 23 septembre 2009, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), remplacée le 1<sup>er</sup> mai 2012 par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), a créé le « groupe générique hydrogénosulfate de clopidogrel » – un « groupe générique » étant le regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités génériques<sup>6</sup> – et y a inscrit l'auto-générique Clopidogrel Winthrop®. La création de ce groupe a fait suite à la délivrance des AMM « génériques » par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) dans le cadre de la procédure centralisée ou par l'Afssaps dans le cadre de la procédure nationale, au vu d'études de bioéquivalence appropriées de spécialités. Le 27 octobre 2009, les premiers génériques (Clopidogrel HCS® notamment) hors auto-générique ont été inscrits à ce répertoire.
39. Le tableau suivant, réalisé à partir de données fournies par l'Afssaps, représente l'ensemble des spécialités inscrites au sein de ce groupe générique, ainsi que, parmi elles, les 20 spécialités actuellement commercialisées. Onze de ces vingt spécialités génériques ont été commercialisées entre le 5 et le 15 octobre 2009 :

---

<sup>5</sup> Cote 4247 (09/0117 F).

<sup>6</sup> Article L. 5121-1 5°, sous b), du code de santé publique : « [On entend par] *groupe générique*, le regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont génériques. Toutefois, une spécialité remplissant les conditions pour être une spécialité de référence, qui présente la même composition qualitative en substance active, la même composition quantitative en substance active ou, à défaut, une fraction thérapeutique active identique dans les limites prévues à l'annexe I de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, et la même forme pharmaceutique qu'une spécialité de référence d'un groupe générique déjà existant, et dont la bioéquivalence avec cette spécialité est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées, peut aussi figurer dans ce groupe générique, à condition que ces deux spécialités soient considérées comme relevant d'une même autorisation de mise sur le marché globale, définie par voie réglementaire et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité ».

Code CIS	DENOMINATION	Date AMM	Date JO	Etat Commercialisation	Date premiers commercialisation
68519902	CLOPIDOGREL WINTHROP 75 mg, comprimé pelliculé	16/07/2008	27/11/2009	Commercialisée	05/10/2009
61106826	GREPID 75 mg, comprimé pelliculé	28/07/2009	22/01/2010	Non commercialisée	
68902060	CLOPIDOGREL ACINO 75 mg, comprimé pelliculé	28/07/2009	22/01/2010	Non commercialisée	
63728339	CLOPIDOGREL HEXAL 75 mg, comprimé pelliculé	28/07/2009	22/01/2010	Non commercialisée	
67570979	CLOPIDOGREL RATIOPHARM GmbH 75 mg, comprimé pelliculé	28/07/2009	22/01/2010	Commercialisée	12/10/2009
63356668	CLOPIDOGREL TEVA 75 mg, comprimé pelliculé	28/07/2009	22/01/2010	Non commercialisée	
67602487	CLOPIDOGREL ACTAVIS 75 mg, comprimé pelliculé	27/08/2009	10/11/2009	Commercialisée	01/12/2009
62280908	CLOPIDOGREL RPG 75 mg, comprimé pelliculé	27/08/2009	10/11/2009	Commercialisée	12/10/2009
69223411	CLOPIDOGREL ZYDUS 75 mg, comprimé pelliculé	27/08/2009	10/11/2009	Commercialisée	07/10/2009
62806062	CLOPIDOGREL CRISTERS 75 mg, comprimé pelliculé	27/08/2009	10/11/2009	Commercialisée	14/10/2009
68348757	CLOPIDOGREL EVOLUGEN 75 mg, comprimé pelliculé	27/08/2009	10/11/2009	Commercialisée	02/05/2011
64604935	CLOPIDOGREL ALTER 75 mg, comprimé pelliculé	27/08/2009	10/11/2009	Commercialisée	11/05/2010
68235154	CLOPIDOGREL ALMUS 75 mg, comprimé pelliculé	27/08/2009	10/11/2009	Commercialisée	02/11/2009
67548153	CLOPIDOGREL BOUCHARA-RECORDATI 75 mg, comprimé pelliculé	27/08/2009	10/11/2009	Commercialisée	25/11/2009
67256341	CLOPIDOGREL BIOGARAN 75 mg, comprimé pelliculé	27/08/2009	10/11/2009	Commercialisée	08/10/2009
67088979	CLOPIDOGREL EG 75 mg, comprimé pelliculé	27/08/2009	10/11/2009	Commercialisée	09/10/2009
63095428	CLOPIDOGREL ARROW GENERIQUES 75 mg, comprimé pelliculé	27/08/2009	10/11/2009	Commercialisée	07/10/2009
60318413	CLOPIDOGREL DURA 75 mg, comprimé pelliculé	21/09/2009	12/02/2010	Non commercialisée	
64132502	CLOPIDOGREL MYLAN 75 mg, comprimé pelliculé	21/09/2009	12/02/2010	Commercialisée	15/10/2009
65704454	CLOPIDOGREL TEVA PHARMA 75 mg, comprimé pelliculé	21/09/2009	12/02/2010	Commercialisée	15/10/2009
69381226	ZOPYA 75 mg, comprimé pelliculé	21/09/2009	12/02/2010	Non commercialisée	
65534176	ZYLAGREN 75 mg, comprimé pelliculé	21/09/2009	30/03/2010	Non commercialisée	
65628202	CLOPIDOGREL ACINO PHARMA GmbH 75 mg, comprimé pelliculé	21/09/2009	12/02/2010	Non commercialisée	
66768399	CLOPIDOGREL QUALIMED 75 mg, comprimé pelliculé	23/09/2009	12/02/2010	Commercialisée	15/10/2009
66583369	CLOPIDOGREL RATIOPHARM 75 mg, comprimé pelliculé	23/09/2009	30/03/2010	Non commercialisée	
69968106	CLOPIDOGREL TAD 75 mg, comprimé pelliculé	23/09/2009	30/06/2010	Non commercialisée	
61767507	CLOPIDOGREL KRKA 75 mg, comprimé pelliculé	23/09/2009	30/06/2010	Non commercialisée	
66493202	ZVLLT 75 mg, comprimé pelliculé	28/09/2009	12/02/2010	Non commercialisée	
63356981	CLOPIDOGREL ACINO PHARMA 75 mg, comprimé pelliculé	28/09/2009	12/02/2010	Non commercialisée	
61142968	CLOPIDOGREL APOTEX 75 mg, comprimé pelliculé	16/10/2009	30/06/2010	Non commercialisée	
62897368	CLOPIDOGREL REF 75 mg, comprimé pelliculé	02/11/2009	12/02/2010	Non commercialisée	
63918662	CLOPIFLUI 75 mg, comprimé pelliculé	23/11/2009	30/03/2010	Non commercialisée	
67447421	CLOPIDOGREL ISOMED 75 mg, comprimé pelliculé	28/12/2009	06/05/2010	Commercialisée	18/02/2010
64557670	CLOPIDOGREL SANDOZ 75 mg, comprimé pelliculé	19/02/2010	30/06/2010	Commercialisée	
69547114	CLOPIDOGREL ARROW 75 mg, comprimé pelliculé	19/02/2010	30/06/2010	Non commercialisée	
63901912	CLOPIDOGREL SPECIFAR 75 mg, comprimé pelliculé	19/02/2010	30/06/2010	Non commercialisée	
67036338	CLORIOCARD 75 mg, comprimé pelliculé	02/04/2010	01/10/2010	Non commercialisée	

code C/S	DENOMINATION	date AMM	Date JO	Etat Commercialisation	Date première commercialisation
62E27956	CLOPIDOGREL PHR LAB 75 mg, comprimé pelliculé	19/04/2010	25/11/2010	Commercialisée	21/06/2010
67E88789	CLOPIDOGREL TEVA SANTE 75 mg, comprimé pelliculé	19/04/2010	25/11/2010	Non commercialisée	
64C78646	DERICHEM 75 mg, comprimé pelliculé	28/06/2010	25/11/2010	Non commercialisée	
66C98895	KLODIGAN 75 mg, comprimé pelliculé	28/06/2010	25/11/2010	Non commercialisée	
60E55871	CLOPIDOGREL NUCLEUS 75 mg, comprimé pelliculé	28/06/2010	25/11/2010	Non commercialisée	
67296217	CLOPIDOGREL ALCHEMIA 75 mg, comprimé pelliculé	28/06/2010	25/11/2010	Non commercialisée	
60C92470	CLOPIDOGREL CADUCEUS PHARMA 75 mg, comprimé pelliculé	28/06/2010	25/11/2010	Non commercialisée	
63E95274	CLOPIDOGREL ESP PHARMA 75 mg, comprimé pelliculé	28/06/2010	25/11/2010	Non commercialisée	
62497406	CLOPIDOGREL ACTAVIS 75 mg, comprimé pelliculé	13/07/2010	11/11/2010	Non commercialisée	
63E27468	CLOPIDOGREL ALET 75 mg, comprimé pelliculé	21/07/2010	11/11/2010	Non commercialisée	
67572624	PLODILEGOR 75 mg, comprimé pelliculé	21/07/2010	11/11/2010	Non commercialisée	
61203353	CLOPIDOGREL MIDAS 75 mg, comprimé pelliculé	21/07/2010	11/11/2010	Non commercialisée	
63C24695	CLOPIDOGREL EG LABO 75 mg, comprimé pelliculé	22/07/2010	11/11/2010	Non commercialisée	
66E99782	CLOPIDOGREL WYETH 75 mg, comprimé pelliculé	08/08/2010	01/02/2011	Commercialisée	08/12/2010
63128928	CLOPIDOGREL IWA 75 mg, comprimé pelliculé	07/01/2011	12/07/2011	Non commercialisée	
68C34565	KOFLEN 75 mg, comprimé pelliculé	07/01/2011	12/07/2011	Non commercialisée	
62E45374	VATOD 75 mg, comprimé pelliculé	07/01/2011	12/07/2011	Non commercialisée	
68E54433	LAGREDEN 75 mg, comprimé pelliculé	07/01/2011	12/07/2011	Non commercialisée	
63778744	CLOPIDOGREL WOCKHARDT 75 mg, comprimé pelliculé	24/01/2011	12/07/2011	Non commercialisée	
68C93305	CLOPIDOGREL PFIZER 75 mg, comprimé pelliculé	05/04/2011	en cours de publication	Non commercialisée	

40. Pour respecter les brevets et certificats complémentaires en cours relatifs aux données pharmaceutiques de Plavix®, les spécialités génériques de Plavix®, hors auto-générique Clopidogrel Winthrop®, présentent généralement :

- un sel de clopidogrel différent de celui contenu dans Plavix® (l'hydrogénosulfate de clopidogrel), à savoir du bésilate ou du chlorhydrate (comme Clopidogrel HCS®) de clopidogrel ;
- une « inhomogénéité », selon la terminologie médicale, d'indications thérapeutiques, par rapport au princeps, concernant l'indication SCA, à l'exception de Clopidogrel Ratiopharm GmbH®, Ratiopharm ayant engagé en septembre 2009, devant le tribunal de grande instance de Paris, une action en nullité du brevet attaché à cette indication<sup>7</sup>.

41. Ces spécialités ont bénéficié d'une AMM « générique », au terme d'une procédure simplifiée, après dépôt d'un dossier démontrant leur bioéquivalence avec le princeps, que ce soit dans le cadre d'une procédure centralisée devant l'EMA – décision faisant l'objet d'une ampliation par l'Afssaps – ou nationale devant l'Afssaps.

42. Le premier générique qui a été commercialisé en France est l'auto-générique de Sanofi-Aventis, Clopidogrel Winthrop®, le 5 octobre 2009. Les premiers génériques concurrents ont été commercialisés le 7 octobre 2009 : il s'agit des génériques des laboratoires pharmaceutiques Zydus et Arrow Génériques Teva Santé a quant à elle commercialisé sa spécialité générique, Clopidogrel HCS®, le 15 octobre 2009.

<sup>7</sup> Cotes 3690 et suivantes (09/0117 F).

#### 4. PORTÉE DE LA GÉNÉRIFICATION DE PLAVIX®

43. Plavix® est un « blockbuster » de l'industrie pharmaceutique. Il s'agit du 4<sup>ème</sup> médicament le plus vendu au monde. Plus de 115 millions de patients ont été traités par Plavix® dans 115 pays depuis 1998.
44. En 2008, il représentait pour le groupe Sanofi 2,6 milliards d'euros en termes de chiffre d'affaires mondial (en hausse de 7,9 % par rapport à 2007). En intégrant le chiffre d'affaires de BMS et les ventes de clopidogrel commercialisé sous la marque Iscover® dans certains pays, il représentait en 2008 un chiffre d'affaires mondial de 6,143 milliards d'euros (en hausse de 9,3 % par rapport à 2007).
45. En 2009, les ventes de Plavix® ont totalisé de nouveau plus de 2,6 milliards d'euros de chiffre d'affaires pour Sanofi. Elles ont ensuite connu une baisse de 20,6 % en 2010, à environ 2 milliards d'euros. Durant cette même année 2010, les ventes de générique de clopidogrel réalisées par les différentes filiales du groupe totalisaient près de 109 millions d'euros<sup>8</sup>.
46. En France, Plavix® représentait en 2008 plus de 550 millions d'euros de chiffre d'affaires<sup>9</sup>.
47. Compte tenu de l'importance des ventes de Plavix® en France, celui-ci représentait en 2008 le premier poste de remboursement de l'Assurance maladie pour un montant de 625 millions d'euros<sup>10</sup>. En 2010, une économie de plus de 200 millions d'euros était attendue par le ministère de la Santé et des Sports du fait du lancement des génériques du Plavix®, les génériques devant représenter 75 % des ventes fin 2010.

#### C. LES RÈGLES APPLICABLES AUX MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES SUR LE MARCHÉ FRANÇAIS

##### 1. DÉFINITION D'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE

48. L'article 10, paragraphe 2, sous b), de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain définit le médicament générique comme suit :

*« [U]n médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives 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. Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et/ou de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur. Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. Le*

<sup>8</sup> Cotes 9054 et 9197 (09/0117 F).

<sup>9</sup> Cote 587 (09/0118 M).

<sup>10</sup> Les Echos 16/12/09, cote 1930 (09/0118 M) et cote 2616 (09/0117 F).

*demandeur peut être dispensé des études de biodisponibilité s'il peut prouver que le médicament générique satisfait aux critères pertinents figurant dans les lignes directrices détaillées applicables. »*

49. L'article L. 5121-1, 5°, sous a), du code de la santé publique définit quant à lui la spécialité générique d'une spécialité de référence de la façon suivante :

*« [C]elle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. Pour l'application du présent alinéa, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché. »*

50. Il résulte de ces définitions qu'un médicament générique doit, pour obtenir cette qualification, avoir la même composition qualitative et quantitative et la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence.
51. En raison de cette équivalence de composition, le demandeur d'une AMM pour un médicament générique est, selon l'article 10, paragraphe 1, premier alinéa, de la directive 2001/83, dispensé de l'obligation de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques normalement exigés pour l'obtention d'une telle autorisation. Le demandeur doit ainsi uniquement fournir les résultats de tests de biodisponibilité démontrant la bioéquivalence du médicament générique avec la spécialité de référence.
52. La biodisponibilité est définie par l'article R. 5121-1 du code de la santé publique comme « *la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, de la substance active ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action* », la bioéquivalence étant quant à elle définie comme « *l'équivalence des biodisponibilités* ».
53. Une étude de biodisponibilité a donc pour objectif de comparer la vitesse et l'intensité d'absorption du principe actif du médicament générique par rapport à la spécialité de référence. Les paramètres utilisés pour cette étude sont la concentration maximale observée et l'aire calculée sous la courbe décrivant le rapport concentration/temps pour chaque produit testé. Les autorités européennes de santé considèrent généralement qu'il y a bioéquivalence si le rapport des paramètres étudiés générique/princeps, avec un intervalle de confiance de 90 %, est compris entre 80 % et 125 %<sup>11</sup>.
54. Il apparaît donc que les seuls critères à remplir pour qu'un médicament soit qualifié de générique sont les suivants :

---

<sup>11</sup> Cote 212 (09/0117 F).

- la même composition qualitative et quantitative que la spécialité de référence ;
  - la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence ;
  - la démonstration de la bioéquivalence avec la spécialité de référence.
55. En outre, il ressort des dispositions mentionnées ci-dessus que « *les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité* ». Par conséquent, l'utilisation dans un médicament générique, pour fixer le principe actif, d'un sel différent de celui utilisé dans la spécialité de référence n'a aucun impact sur la qualification de ce médicament générique, sauf s'il apparaît que ce sel présente des propriétés sensiblement différentes au regard de l'efficacité ou de la sécurité.
56. En l'espèce, l'Afssaps a indiqué, dans le cadre d'une réponse à une demande d'informations des services d'instruction de l'Autorité, que « *les dossiers déposés à l'appui des demandes d'AMM pour du clopidogrel présent sous une forme autre que de l'hydrogénosulfate (sel du PLAVIX), contenaient, outre une étude de bioéquivalence à la spécialité PLAVIX, des données démontrant la sécurité et l'efficacité du sel différent (bésilate de clopidogrel ou chlorhydrate de clopidogrel). Il découle de ce qui précède que la différence de sel n'interdit pas la qualification générique d'une spécialité, et ne constitue donc pas une entrave à la substitution* »<sup>12</sup>.

## **2. LES ÉTAPES DE LA GÉNÉRIFICATION D'UN MÉDICAMENT :**

### **a) L'utilisation des données cliniques et les tests de bioéquivalence**

57. La directive 2001/83, transposée en droit français dans le code de la santé publique, prévoit, dans sa version actuelle, une protection des données cliniques fournies dans le cadre de la demande d'AMM de la spécialité de référence pendant une durée de huit ans. En application de son article 10, paragraphe 1, premier alinéa, un fabricant de génériques n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques s'il peut démontrer que sa spécialité est un générique d'un médicament de référence autorisé depuis au moins huit ans dans un État membre ou dans la Communauté.
58. Toutefois, un médicament générique ne pourra être commercialisé avant le terme de la période de dix ans suivant l'autorisation initiale du médicament de référence. Cette période de dix ans est portée à onze ans si le titulaire de l'AMM obtient pendant les huit premières années de ladite période de dix ans une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles qui sont jugées, lors de l'évaluation scientifique conduite en vue de leur autorisation, apporter un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes (article 10, paragraphe 1, deuxième et quatrième alinéas, de la directive 2001/83).

---

<sup>12</sup> Cote 1457 (09/0118 M).

## **b) La procédure d'AMM**

59. L'AMM d'un médicament générique peut être accordée dans le cadre des procédures suivantes :
- une procédure centralisée, via l'EMA, et plus particulièrement le comité des médicaments à usage humain (CHMP) ;
  - une procédure décentralisée, dans le cadre de laquelle l'instruction du dossier d'AMM centralisée est assurée par une autorité de santé nationale (en France, l'Afssaps<sup>13</sup>) ;
  - une procédure de reconnaissance mutuelle, dans le cadre de laquelle le demandeur demande la reconnaissance de l'autorisation accordée pour son produit au sein d'un État membre de l'Union européenne par un ou plusieurs autres États membres.

## **c) La détermination du prix**

60. L'obtention d'une AMM générique permet au laboratoire génériqueur de faire une demande de prix au Comité économique des produits de santé (CEPS). Une fois accordé, ce prix est publié au Journal officiel de la République française.
61. Le prix d'un générique est exprimé par une décote représentant un certain pourcentage du prix du princeps de référence avant la commercialisation des génériques. Entre 2008 et 2012, cette décote était généralement fixée à 55 % du prix fabricant hors taxe, le prix du princeps baissant quant à lui de 15 % après la commercialisation du premier générique<sup>14</sup>. Le CEPS fixe un prix identique pour tous les génériques d'une même molécule.
62. Le prix des génériques de Plavix® a été fixé à l'origine selon ces principes généraux à un prix fabricant hors taxes de 19,60 euros, ce qui représente un prix public TTC de 30,75 euros (contre 56,82 euros pour Plavix®). Aujourd'hui, le prix public TTC des génériques est de 24 euros et celui de Plavix® de 37, 11 euros.

## **d) L'information du titulaire du princeps et l'inscription au répertoire des génériques**

63. La délivrance de l'AMM générique par l'Afssaps donne également lieu à une notification par cette dernière au titulaire du princeps<sup>15</sup>.
64. La notification au titulaire de l'AMM de la spécialité de référence fait courir un délai de 60 jours à la suite duquel l'Afssaps adopte une décision d'inscription au répertoire des génériques, publiée quelques jours après sur son site Internet. Cette inscription fait ensuite l'objet d'une publication au JORF. Selon les indications fournies par Sanofi-Aventis dans ses observations déposées dans le cadre de la procédure de mesures conservatoires, « la publication au journal officiel de l'inscription au Répertoire d'un

---

<sup>13</sup> Ainsi que cela a été rappelé ci-dessus, l'Afssaps est dénommée l'ANSM depuis le 1<sup>er</sup> mai 2012.

<sup>14</sup> Depuis janvier 2012, le principe général est celui d'une décote de 60 % par rapport au prix du princeps avant la commercialisation des génériques, le prix du princeps baissant quant à lui de 20 %.

<sup>15</sup> Article L. 5121-10 du code de la santé publique.

*générique a lieu plusieurs semaines après la décision de l'Afssaps mais cela n'a pas d'impact sur le droit de substitution du pharmacien »<sup>16</sup>.*

65. Ce n'est en principe qu'à compter de cette inscription au répertoire qu'un générique peut être substitué au princeps, quand bien même il aurait déjà obtenu un prix publié au JORF.
66. Il faut également relever que le Conseil d'État considère que la décision d'inscription d'un médicament générique au répertoire des génériques constitue une simple conséquence de la délivrance de l'AMM en qualité de générique, après que le titulaire de l'AMM de la spécialité de référence a été mis à même de faire valoir, le cas échéant, ses droits (Conseil d'État, n° 288129, 21 décembre 2007).

#### **e) Les conséquences de l'inscription d'un générique au répertoire des génériques**

67. Dès lors qu'un médicament générique est inscrit au répertoire des génériques, l'article L. 5125-23 du code de la santé publique permet au pharmacien d'officine de délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique. Cette disposition permet au pharmacien, dans le cadre d'une prescription libellée avec le nom de marque de la spécialité de référence, de remplacer cette dernière par un médicament générique.
68. Dans une réponse à une demande d'informations des services d'instruction de l'Autorité, l'Afssaps a ainsi indiqué :  
*« Dès lors qu'elles sont inscrites au répertoire dans le groupe PLAVIX, toutes les spécialités génériques du PLAVIX peuvent être délivrées par substitution à la spécialité de référence prescrite, à moins que le prescripteur n'en ait exclu la possibilité. En effet, l'article L 5125-23 du CSP prévoit notamment que par dérogation aux dispositions du premier alinéa, le pharmacien peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription, et sous réserve, en ce qui concerne les spécialités figurant sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale, que cette substitution s'effectue dans les conditions prévues par l'article L. 162-16 de ce code. »<sup>17</sup>*
69. Cette possibilité de substitution n'est pas affectée par une éventuelle différence en termes d'indications entre le princeps et ses génériques. En effet, le Conseil d'État, dans un arrêt en date du 23 juillet 2003 (n° 246716), a relevé :  
*« [Q]u'il en résulte, en premier lieu, que l'identité d'indications thérapeutiques n'étant pas au nombre des conditions d'identification des spécialités génériques, les pharmaciens sont légalement habilités, eu égard à l'identité de la composition des spécialités, à substituer une spécialité générique à une spécialité de référence, y compris lorsque les autorisations de mise sur le marché des deux spécialités ne visent pas les mêmes indications thérapeutiques. »*

---

<sup>16</sup> Cote 1949 (09/0118 M).

<sup>17</sup> Cote 1456 (09/0118 M).

70. En conséquence, dès lors qu'un générique est inscrit au répertoire des génériques, aucune disposition légale n'empêche sa délivrance par le pharmacien, quand bien même ce générique présenterait des indications différentes du princeps.
71. Néanmoins, le médecin prescripteur a toujours la possibilité d'exclure cette possibilité de substitution par une mention expresse portée sur la prescription. Une telle mention ne doit cependant être apposée que « *pour des raisons particulières tenant au patient* ».
72. Par ailleurs, l'article R. 5121-5 du code de la santé publique permet au directeur général de l'ANSM de préciser, dans sa décision, et en tant que de besoin, que la substitution de la spécialité de référence par la spécialité générique peut entraîner un risque particulier pour la santé de certains patients dans certaines conditions d'utilisation.
73. Dans le cadre de la procédure de mise sur le marché des génériques de Plavix®, Sanofi-Aventis s'est fondée sur cette disposition pour demander au directeur général de l'Afssaps, dans un courrier en date du 24 juillet 2009, que soit expressément mentionnée, au sein du répertoire des génériques, le fait que tous les génériques du clopidogrel ne disposaient pas de l'indication relative au traitement du SCA en association avec l'aspirine<sup>18</sup>.
74. L'Afssaps a rejeté cette demande par un courrier en date du 24 septembre 2009, en invoquant les raisons suivantes<sup>19</sup> :

*« L'Agence répond en trois points à l'argumentaire selon lequel l'inhomogénéité des indications constituerait un risque pour les patients et nécessiterait l'insertion d'une mention spécifique dans le répertoire des groupes génériques :*

*- L'identité des indications ne figure pas au nombre des critères qui doivent être remplis pour satisfaire à la définition du médicament générique (identité qualitative et quantitative en principe actif, identité de forme pharmaceutique et bioéquivalence démontrée) ;*

*- L'inhomogénéité des indications n'est pas susceptible d'entraîner un risque particulier pour la santé des patients, et ce d'autant qu'il s'agit de spécialités génériques ayant démontré leur bioéquivalence et ayant établi un rapport efficacité/sécurité au moins similaire à la spécialité de référence ;*

*- La mention spécifique sur le répertoire est inappropriée dans la mesure où le pharmacien est autorisé à délivrer une spécialité par substitution à l'intérieur d'un groupe. Seul le prescripteur peut exclure cette possibilité pour des raisons particulières tenant au patient. De surcroît, dans l'hypothèse où une mention spécifique tenant à l'inhomogénéité des indications thérapeutiques figurerait au répertoire, elle serait vraisemblablement privée d'effet dans la mesure où le pharmacien d'officine ignore l'indication dans laquelle le clopidogrel a été prescrit. Cette information relève du secret des informations médicales »<sup>20</sup>.*

75. L'Afssaps a également précisé :

*« L'Agence n'a émis aucune mise en garde particulière à l'égard des médecins et des pharmaciens concernant l'indication SCA.*

---

<sup>18</sup> Cotes 969 et 970 (09/0118M).

<sup>19</sup> Voir réponse de l'Afssaps en date du 21 janvier à une demande d'information en date du 22 décembre 2006, cote 1455 (09/0118 M).

<sup>20</sup> Cote 1455 (09/0118 M).

*L'article R. 5121-5 du Code de la santé publique prévoit notamment que la décision d'identification peut, le cas échéant, préciser que la substitution de la spécialité de référence par la spécialité générique peut entraîner un risque particulier pour la santé de certains patients dans certaines conditions d'utilisation.*

*Or, l'inhomogénéité des indications thérapeutiques des spécialités en cause ne saurait être regardée comme participant d'une situation dans laquelle la substitution serait susceptible d'entraîner un risque particulier pour la santé des patients sous certaines conditions d'utilisation, et ce d'autant qu'il s'agit de spécialités génériques ayant démontré leur bioéquivalence, ayant établi un rapport efficacité/sécurité satisfaisant au moins similaire à celui de votre spécialité de référence PLAVIX et présentant une notice validée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé voire, le cas échéant, l'Agence européenne des Médicaments. En effet, quelle que soit la spécialité dispensée au sein du groupe générique, les conditions d'utilisation de la spécialité prescrite ne seront pas modifiées par la substitution et ce d'autant que le patient suivra les termes de la prescription »<sup>21</sup>.*

76. En d'autres termes, un pharmacien d'officine répondant à la demande d'un patient qui lui présente une ordonnance contenant Plavix® peut procéder à sa substitution par un générique, y compris si le patient est traité pour un SCA et qu'il prend par ailleurs de l'aspirine, sans risque particulier pour la santé du patient.
77. L'Afssaps ajoute que « *concernant les règles de délivrance des médicaments, le pharmacien d'officine doit se référer au répertoire des groupes génériques pour délivrer le médicament générique par substitution* »<sup>22</sup>.
78. Enfin, elle indique qu'« *[il] est confirmé (cf. Résumé des caractéristiques du produit) que les génériques du PLAVIX, en particulier le Clopidogrel HCS, peuvent être associés, sans risque pour la santé, au KARDEGIC* »<sup>23</sup>.
79. En conséquence, dès lors que le médecin prescripteur ne s'y est pas opposé, un pharmacien peut substituer Plavix® par un de ses génériques dans tous les cas, à la condition que celui-ci soit inscrit au répertoire des génériques. En procédant à cette substitution, le pharmacien ne peut enfreindre aucune disposition légale ou réglementaire et ne prend pas de risque particulier pour la santé de ses patients.
80. Enfin, un tableau fourni par l'Afssaps, et recensant les alertes de pharmacovigilance reçues pour les spécialités à base de clopidogrel, indique que, au mois d'août 2011, 70 alertes ont été reçues depuis le lancement des génériques de Plavix® à l'automne 2009. Parmi ces alertes, 16 concernent Clopidogrel Winthrop®, ce qui le place à la première place en nombre d'alertes reçues, *ex aequo* avec le générique du laboratoire Mylan<sup>24</sup>. Il en ressort donc que les génériques concurrents de Plavix® ne présentent pas, à cet égard, de risque plus élevé pour la santé que le princeps ou l'auto-générique, Clopidogrel Winthrop®.

---

<sup>21</sup> Cote 1459 (09/0118 M).

<sup>22</sup> Cote 1458 (09/0118 M).

<sup>23</sup> Cote 1460 (09/0118 M), le Kardégic est une marque d'aspirine.

<sup>24</sup> Cote 9012 (09/0117 F).

### III. Les pratiques relevées

#### A. LA COMMUNICATION DE SANOFI-AVENTIS RELATIVE À LA PROTECTION ACCORDÉE PAR LE BREVET SCA

##### 1. DESCRIPTION DU BREVET SCA

###### a) La rédaction du brevet SCA jusqu'en février 2010

81. Sanofi-Aventis est titulaire du brevet SCA, dont la demande a été déposée le 17 février 1997 auprès de l'Office européen des brevets.
82. Ce brevet comportait jusqu'en février 2010 huit revendications. L'article L. 612-6 du code de la propriété intellectuelle précise que « *les revendications définissent l'objet de la protection demandée. Elles doivent être claires et concises et se fonder sur la description* ».
83. La revendication n° 1 du brevet SCA était rédigée ainsi<sup>25</sup> :
- « 1. Composition pharmaceutique concernant une association de principes actifs dans lequel les principes actifs sont le clopidogrel et l'aspirine les deux constituants étant présents à l'état libre ou sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable. »*
84. Les revendications suivantes précisaient notamment les différentes modalités que pouvait prendre l'invention protégée<sup>26</sup>. Les revendications 5, 6 et 7 étaient rédigées comme suit :
- « 5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes pour le traitement d'une pathologie induite par l'agrégation plaquettaire incluant l'angor stable ou instable, les troubles du système cardiovasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose et au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques ou les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorte coronariens.*
- 6. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une pathologie induite par l'agrégation plaquettaire incluant l'angor stable ou instable, les troubles du système cardiovasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose et au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques ou les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto coronariens, ledit traitement*

---

<sup>25</sup> Cote 4189 (09/0117 F).

<sup>26</sup> Voir cotes 1516 à 1522 (09/0117 F) pour le texte complet du brevet SCA dans sa rédaction antérieure à février 2010.

*impliquant l'administration chez l'homme de 1 à 500 mg par jour de clopidogrel et de 1 à 500 mg par jour d'aspirine, les doses étant exprimées en quantité équivalente de clopidogrel et d'aspirine sous forme libre.*

*7. Utilisation selon la revendication 6, dans laquelle le traitement implique l'administration par voie parentérale et/ou orale de 50 à 100 mg de clopidogrel par jour et de 100 à 500 mg d'aspirine par jour. »*

#### **b) L'interprétation du brevet SCA formulée par Sanofi-Aventis**

85. Dans le cadre de son analyse de ce brevet, Sanofi-Aventis relève plusieurs passages qui évoquent l'association de clopidogrel et d'aspirine lorsqu'ils sont administrés de façon séparée, c'est-à-dire en deux médicaments ou comprimés séparés<sup>27</sup>, et notamment la revendication n° 7 du brevet SCA tel qu'originellement publié :

*« 7. Utilisation selon la revendication 6, dans laquelle le traitement implique l'administration par voie parentérale et/ou orale de 50 à 100 mg de clopidogrel et de 100 à 500 mg d'aspirine par jour. »*

86. Sur la base de cette rédaction, Sanofi-Aventis considère que « *le brevet européen EP0881901 protège à la fois les médicaments dans lesquels le clopidogrel et l'aspirine sont contenus dans une seule et même forme galénique, par exemple un comprimé, et l'utilisation séparée de chacun de ces principes actifs, sous réserve qu'ils soient mis en œuvre dans des doses unitaires comprises entre 0,1 et 500 mg* »<sup>28</sup>.
87. Pour ces raisons, Sanofi-Aventis estime que « *le brevet européen EP0881901 couvre la coprescription de clopidogrel et d'aspirine dans les cas de patients souffrant de SCA* »<sup>29</sup>. Ce brevet lui permettrait donc d'interdire aux laboratoires commercialisant des génériques du clopidogrel de se prévaloir de la quatrième indication de Plavix®, relative au traitement du SCA en bithérapie dans le cadre d'une coprescription d'aspirine. Le raisonnement de Sanofi-Aventis sur ce point n'a pas été suivi par un jugement du tribunal de grande instance de Paris du 6 avril 2012, qui a considéré que la commercialisation par Ratiopharm d'un générique de Plavix® portant l'indication SCA ne constituait pas une contrefaçon.

## **2. LA COMMUNICATION DE SANOFI-AVENTIS AUTOUR DU BREVET SCA PRÉALABLEMENT À LA COMMERCIALISATION DES GÉNÉRIQUES DE PLAVIX®**

### **a) La communication auprès des laboratoires génériqueurs**

88. Préalablement à la commercialisation des génériques de Plavix®, Sanofi-Aventis a envoyé aux laboratoires génériqueurs des courriers ayant pour objet d'attirer leur attention sur l'existence de brevets protégeant, d'une part, le sel d'hydrogénosulfate de clopidogrel et, d'autre part, l'indication relative au SCA<sup>30</sup>.
89. Par ces courriers, datés du 4 septembre 2009, Sanofi-Aventis a demandé aux laboratoires génériqueurs de confirmer que leur générique n'enfreignait pas les droits de

---

<sup>27</sup> Cote 2995 (09/0117 F).

<sup>28</sup> Cote 2995 (09/0117 F).

<sup>29</sup> Cote 2995 (09/0117 F).

<sup>30</sup> Pour des exemples, cotes 985 à 987 (09/0118 M), ainsi que 3224 (09/0117 F).

propriété industrielle qu'elle détenait, et en particulier ne mentionnait pas l'indication thérapeutique associant le clopidogrel à l'aspirine chez les patients souffrant de SCA.

90. Cette demande a été suivie d'effet pour la totalité des laboratoires génériqueurs, à l'exception de Ratiopharm. En effet, ce dernier a considéré, sur la base d'une analyse interne, que le brevet en cause couvrait seulement une composition unique contenant du clopidogrel et de l'aspirine, et non pas l'association libre de ces deux produits, par exemple sous la forme de deux comprimés<sup>31</sup>.

#### **b) La communication auprès des autorités de santé**

91. Sanofi-Aventis a également fait état du brevet protégeant l'indication SCA auprès des autorités de santé. Elle a notifié ce brevet auprès du CEPS<sup>32</sup>, suivant la procédure prévue par l'article 3 de l'accord-cadre entre le CEPS et les entreprises du médicament.
92. Ce même article 3 prévoit en outre qu'aucune spécialité générique ne peut être inscrite sur la liste des médicaments remboursables plus de 6 mois avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle ainsi notifiés. Cependant, tout laboratoire pharmaceutique qui en fait la demande peut avoir connaissance de ces droits de propriété intellectuelle. Il peut alors déclarer qu'il estime pouvoir commercialiser les spécialités génériques concernées sans enfreindre les droits de propriété intellectuelle notifiés. Dans ce cas, le CEPS procède à l'inscription du médicament générique sur la liste des médicaments remboursables.
93. C'est sur ce fondement que Teva Santé a notamment demandé au CEPS la communication des brevets pouvant entraver la commercialisation des génériques de Plavix®. Le CEPS a alors transmis à Teva Santé un premier courrier évoquant le brevet EP0881901 relatif à l'indication SCA<sup>33</sup> et demandant au laboratoire concerné de confirmer qu'il estimait pouvoir commercialiser son générique du clopidogrel sans enfreindre ce brevet. Ce courrier a ensuite été complété par une seconde lettre mentionnant quatre autres brevets relatifs à l'hydrogénosulfate de clopidogrel, et notamment celui protégeant le sel d'hydrogénosulfate<sup>34</sup>. Teva Santé a par la suite confirmé qu'elle respecterait les droits de propriété intellectuelle de Sanofi-Aventis, et notamment que son produit ne contiendrait aucune indication en association avec l'aspirine<sup>35</sup>.
94. Le laboratoire Ratiopharm a également reçu des courriers similaires du CEPS<sup>36</sup>.
95. Les laboratoires génériqueurs et le CEPS lui-même ont donc été destinataires d'informations par lesquelles Sanofi-Aventis a cherché à s'assurer que les génériques de clopidogrel devant être lancés sur le marché au mois d'octobre 2009 ne comporteraient pas l'indication relative au traitement du SCA en bithérapie.
96. Cette communication a été suivie d'effets, puisqu'à l'exception du laboratoire Ratiopharm, qui a fait le choix de contester le brevet européen EP0881901, ainsi que l'interprétation qu'en donne Sanofi-Aventis, tous les laboratoires génériqueurs ont choisi de commercialiser leur générique du clopidogrel sans cette indication.

---

<sup>31</sup> Cote 3693 (09/0117 F).

<sup>32</sup> Cotes 3001 et 3002 (09/0117 F).

<sup>33</sup> Cote 88 (09/0117 F).

<sup>34</sup> Cote 92 (09/0117 F).

<sup>35</sup> Cote 90 (09/0118 M).

<sup>36</sup> Cotes 3768 et 3770 (09/0117 F).

## **B. LA COMMUNICATION DE SANOFI-AVENTIS ET DE BMS AUPRÈS DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ RELATIVE À PLAVIX® ET À SES GÉNÉRIQUES**

97. Pour faire face au lancement de génériques de Plavix®, Sanofi-Aventis et BMS ont mis en place une stratégie de communication structurée auprès des professionnels de la santé, visant à limiter l'entrée de ces génériques.
98. Avant de détailler cette stratégie de communication, il importe de préciser les différences existant entre Sanofi-Aventis, d'une part, et BMS, d'autre part.
99. Comme indiqué ci-dessus, Sanofi-Aventis et BMS ont conclu un partenariat pour la co-promotion du médicament Plavix®. Ce partenariat ne s'étend pas au générique de Plavix® commercialisé par Sanofi-Aventis, Clopidogrel Winthrop®<sup>37</sup>. Pour cette raison, BMS n'a développé aucun argumentaire relatif à ce produit.
100. BMS a indiqué lors de l'instruction qu'elle ne visitait pas les pharmacies, sauf pour faire la promotion des produits UPSA, la gamme de produits sans prescription du groupe. Les délégués pharmaceutiques concernés ne faisaient pas la promotion de Plavix® et n'évoquaient ce produit que de manière occasionnelle, en cas de questions posées par les pharmaciens<sup>38</sup>. Une telle organisation semble cohérente avec le fait que Plavix® était et demeure commercialisé uniquement par le biais des grossistes répartiteurs<sup>39</sup>. En effet, pour cette raison, les délégués visitant les pharmacies d'officine ne peuvent prendre de commande directe de Plavix®.
101. Cette différence entre Sanofi-Aventis, qui commercialise un générique de Plavix® et qui dispose d'une force commerciale visitant les pharmacies pour ce produit, et BMS, qui ne commercialise aucun générique de Plavix® et ne visite pas les pharmacies pour Plavix®, explique le fait que Sanofi-Aventis ait communiqué sur Plavix® et ses génériques à la fois auprès des pharmaciens et des médecins, tandis que BMS semble avoir communiqué essentiellement auprès des médecins.
102. Cette stratégie de communication a ainsi pris la forme d'un discours public de Sanofi-Aventis lors du lancement des génériques de Plavix® et d'une série d'argumentaires distribués par Sanofi-Aventis et BMS à leurs forces commerciales. Les témoignages de professionnels de la santé obtenus par les services d'instruction de l'Autorité ont également permis d'apporter un éclairage sur l'application effective de cette stratégie sur le terrain.

### **1. LE DISCOURS PUBLIC DE SANOFI-AVENTIS**

103. Sanofi-Aventis a tout d'abord communiqué de manière publique sur la générification de son médicament blockbuster Plavix®.
104. Dans un communiqué de presse en date du 29 mai 2009<sup>40</sup>, Sanofi-Aventis indiquait que le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA avait rendu un avis favorable pour des demandes d'AMM concernant des génériques du clopidogrel. Sanofi-Aventis prenait cependant soin de préciser que « *certaines de ces demandes*

---

<sup>37</sup> Cote 2174 (09/0117 F).

<sup>38</sup> Cote 8444 (09/0117 F).

<sup>39</sup> Cote 1686 (09/0118 M).

<sup>40</sup> Cote 96 (09/0117 F).

*d'AMM concernent des sels de clopidogrel différents de celui de Plavix® (clopidogrel hydrogénosulphate), comme le bésilate ».*

105. Ce communiqué rappelait ensuite que : « *Plavix® a un profil d'efficacité et de tolérance établi dans la prévention des événements athérombotiques. Il a été étudié en profondeur dans 9 grands essais cliniques, qui ont inclus plus de 107 000 patients, et a été prescrit dans le monde à plus de 90 millions de patients. Avec plus d'une décennie d'expérience dans la vie réelle, Plavix® continue à être étudié dans des essais cliniques afin de fournir encore des preuves dans l'intérêt des patients ».*
106. Sanofi-Aventis précisait enfin qu'elle « *défendra ses droits légitimes de propriété intellectuelle et industrielle dans la mesure où ils s'appliquent à tout produit contenant du clopidogrel ».*
107. Par conséquent, dès son premier communiqué de presse relatif à la délivrance des AMM des génériques de Plavix®, Sanofi-Aventis a mis en place un discours axé sur l'existence d'une différence entre le sel de Plavix® et ceux des médicaments génériques, ces derniers étant présentés comme une nouveauté non éprouvée contrairement à celui de Plavix®, qui dispose d'un « *profil d'efficacité et de tolérance établi ».*
108. Dans un entretien publié au Quotidien du Médecin le 15 octobre 2009<sup>41</sup>, le président-directeur général de Sanofi-Aventis indiquait : « *Depuis l'arrivée de nouveaux sels de clopidogrel en Europe, et cela a commencé il y a 18 mois maintenant en Allemagne, nous avons fait valoir l'ensemble des arguments juridiques possibles. Malgré cela, et la reconnaissance qu'il s'agissait bien de sels de clopidogrel différents de celui du princeps, les agences européenne et française ont décidé qu'il était possible de commercialiser des génériques. Il a bien fallu que nous prenions acte de ces décisions selon le bon vieux principe de réalité ».*
109. Concernant les différences entre Plavix® et ses génériques, il a ensuite ajouté qu'« il ne s'agissait pas de polémique, mais d'un fait objectif : les génériques du clopidogrel, qui sont des sels différents de ceux de Plavix, n'ont pas les indications de Plavix dans le syndrome coronaire aigu. L'Agence du médicament a considéré que pour autant, on ne pouvait retenir de différenciation. Ce que nous disons simplement, c'est que le générique que nous lançons est fabriqué exactement sur les mêmes sites que le Plavix et qu'il a démontré son efficacité dans toutes les indications ».
110. Ce responsable de Sanofi-Aventis a donc présenté un discours liant, au sein d'une même phrase, la différence de sel et la différence d'indications entre Plavix® et ses différents génériques. L'introduction en incise de la proposition relative « *qui sont des sels différents de ceux de Plavix* » dans une proposition principale qui est « *les génériques du clopidogrel... n'ont pas les indications de Plavix dans le syndrome coronaire aigu* » conduit à conjuguer les deux sujets différents que sont la différence de sels et l'indication SCA.
111. Il a ajouté que, « *pour autant* », l'Agence du médicament a considéré qu'elle ne pouvait retenir de « *différenciation* » entre Plavix® et ses génériques.
112. Enfin, il a conclu ce passage de son intervention en indiquant que Clopidogrel Winthrop® est « *fabriqué exactement sur les mêmes sites que le Plavix® et qu'il a « démontré » son efficacité dans toutes les indications* ». Le message ici délivré est clairement celui de l'identité parfaite entre Plavix® et Clopidogrel Winthrop® après

---

<sup>41</sup> Cote 119 (09/0117 F).

avoir préalablement souligné les différences existant entre Plavix® et ses autres génériques, différences en termes de composition et d'indication, ces différences tendant à disqualifier les génériques de Plavix® hors auto-générique.

113. Dans le cadre de sa communication initiale, à caractère public, Sanofi-Aventis a donc développé un discours mettant en cause la bioéquivalence et la qualité même des médicaments génériques de Plavix®. Cela est particulièrement visible dans le cadre de l'entretien de son président-directeur général au Quotidien du Médecin, précité. Celui-ci s'est étonné que les agences françaises et européennes accordent des autorisations de commercialisation à ces génériques alors qu'ils présentent des sels différents. Or, comme rappelé ci-dessus, les droits européen et français prévoient expressément qu'une différence de sel n'a pas d'impact sur la qualification de médicament générique.
114. La seule raison objective pour laquelle le dirigeant de Sanofi-Aventis aurait pu considérer que la différence de sels pouvait poser un problème au regard des législations européenne et nationale aurait été que le sel de Plavix® (hydrogénosulfate) et ceux des génériques (bésilate notamment) présentent des « *propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité* »<sup>42</sup>. Il n'est cependant présenté aucune donnée concrète allant dans ce sens, et s'en est tenu à insister sur la différence de sels, ce qui ne revêt aucune pertinence tant au regard de la directive 2001/83/CE que de l'article L. 5121-1 5°, sous a), du code de la santé publique.
115. Il faut souligner que, à la date de publication de cet entretien au Quotidien du médecin, Sanofi-Aventis ne pouvait ignorer le courrier de l'Afssaps du 24 septembre 2009, précité, dans lequel l'Agence lui avait précisé qu'il n'existait aucun doute sur l'efficacité et la sécurité des génériques.

## **2. L'ÉTABLISSEMENT PAR SANOFI-AVENTIS ET BMS D'ARGUMENTAIRES COMMERCIAUX VISANT À REMETTRE EN CAUSE LA SUBSTITUABILITÉ DES GÉNÉRIQUES DE PLAVIX®**

116. Sanofi-Aventis et BMS ont également mis en place une stratégie structurée de communication auprès des professionnels de la santé autour du lancement des génériques de Plavix®.

### **a) Les argumentaires destinés aux médecins**

117. Sanofi-Aventis a transmis aux services d'instruction de l'Autorité un document de type « Powerpoint » intitulé « *Plateforme de communication prescripteur* », diffusé en interne fin août début septembre 2009, soit avant la commercialisation des génériques concurrents<sup>43</sup>.
118. Ce document, destiné à la formation des visiteurs médicaux, est rédigé de la manière suivante :

*« Prochainement, des génériques de Plavix seront mis à disposition dans les officines en France. Ces spécialités génériques pourraient contenir des sels différents de clopidogrel (bésilate, hydrochloride...). Ils recouvrent la prévention de certains événements athérombotiques en monothérapie, mais n'auraient pas l'indication*

---

<sup>42</sup> Article L.5121-1 5°, sous a), du code de la santé publique.

<sup>43</sup> Cote 945 (09/0118 M).

*syndrome coronaire aigu en bithérapie (en association avec l'aspirine) contrairement à Plavix.*

**Plavix est un hydrogène sulfate de clopidogrel. Plavix est un des pivots de la prise en charge thérapeutique des patients à haut risque de récurrence d'événements cardiovasculaires majeurs (Infarctus du Myocarde, Accident Vasculaire Cérébral et décès d'origine vasculaire). La mortalité de ces patients est élevée : par exemple 15 % à un an après le syndrome coronaire aigu.**

*De grands essais cliniques réalisés avec Plavix, seul ou en association avec l'aspirine, sur plus de 80 000 patients, ont montré **une réduction importante de la morbi-mortalité**. L'expérience clinique sur des millions de patients montre que la tolérance de Plavix est bien établie notamment concernant le **risque hémorragique**.*

*Pour vous assurer que vos patients souffrant d'un SCA reçoivent Plavix, qui a une AMM dans cette indication, nous vous suggérons de **rajouter sur l'ordonnance**, et ce de manière manuscrite, **la mention « Non substituable » ou « NS »** à la suite de Plavix dans toutes les situations de coprescription avec l'aspirine [le jour de la commercialisation des génériques]. » (mentions en gras reproduites)*

119. BMS a également distribué à ses forces commerciales un « *Argumentaire PLAVIX SCA Octobre 2009* »<sup>44</sup> ainsi que plusieurs séries de documents intitulés « *Réponses à Objections* »<sup>45</sup> contenant les réponses à apporter aux questions éventuellement posées par les professionnels de la santé à la suite de l'argumentaire qui leur est présenté initialement.
120. Sanofi-Aventis a également développé, à destination de ses visiteurs médicaux, des « *Réponses à objections* ». Cette série de questions-réponses est rédigée de la manière suivante<sup>46</sup> :

« **« Est-ce que sanofi-aventis proposera un générique de Plavix ? »** »

**Base Q/R n°11 :**

*Oui, Sanofi-aventis, sous sa marque Winthrop, proposera son propre générique, issu du dossier Plavix, et ce dans un délai similaire à celui de la concurrence. Il s'agit d'un générique avec le même sel et les mêmes indications que Plavix, tel que je viens de vous le mentionner.*

*Rappel : La totalité des pharmacies ne référençant pas Winthrop, un autre générique que le clopidogrel Winthrop peut être référencé par le pharmacien, et donc délivré à votre patient.*

***Pour la question suivante, la réponse est donnée dans l'hypothèse où tous les génériques n'ont pas toutes les indications.***

**« Je n'ai donc pas besoin d'écrire NS puisque vous sortez votre propre générique... »**

*Rappel : La totalité des pharmacies ne référençant pas Winthrop, un autre générique que le clopidogrel Winthrop peut être référencé par le pharmacien, et donc délivré à votre patient.*

---

<sup>44</sup> Cote 2168 (09/0117 F).

<sup>45</sup> Voir notamment cotes 2169 et 2170 (09/0117 F).

<sup>46</sup> Cotes 2045 et 2046 (09/0117 F).

Plateforme de communication :

*Pour vous assurer que vos patients souffrant d'un SCA reçoivent du clopidogrel avec une AMM dans cette indication, nous vous suggérons de prescrire « Plavix Non Substituable » en pratique, dans toutes les situations de coprescription avec l'aspirine, le jour de la commercialisation des génériques.*

***Pour les 3 questions suivantes, les réponses sont données dans l'hypothèse où tous les génériques n'ont pas toutes les indications.***

***« Puisque les génériques « marchent » dans l'indication monothérapie, ils doivent marcher dans le SCA en bithérapie ! »***

*Les AMM délivrées aux génériques par les autorités dépendent des demandes faites dans leur dossier de demande d'AMM.*

*ATTENTION : Face à toute demande d'informations complémentaires, renvoyez toutes les questions concernant les médicaments génériques vers les laboratoires génériqueurs ou **par exception** au DIMS (DIMS : 0 800 394 000)*

***Cardio : « J'écris des lettres de recommandation pour le suivi par le MG, puis-je noter NS ? »***

Plateforme de communication :

*Pour vous assurer que vos patients souffrant d'un SCA reçoivent du clopidogrel avec une AMM dans cette indication, nous vous suggérons de prescrire « Plavix Non Substituable » en pratique, dans toutes les situations de coprescription avec l'aspirine, le jour de la commercialisation des génériques.*

*Rappel : Comme toutes les pharmacies ne référencent pas les génériques Winthrop, un autre générique que le clopidogrel Winthrop peut être délivré à votre patient.*

***« Pourquoi les autres sels n'ont pas l'indication dans le SCA en bithérapie ? »***

*Les AMM délivrées aux génériques par les autorités dépendent des demandes faites dans leur dossier de demande d'AMM.*

*ATTENTION : Face à toute demande d'informations complémentaires, renvoyez toutes les questions concernant les médicaments génériques vers les laboratoires génériqueurs ou **par exception** au DIMS (DIMS : 0 800 394 000). »*

121. La communication des deux laboratoires pharmaceutiques auprès des médecins prescripteurs a ensuite évolué au début de l'année 2010, comme cela ressort d'un document fourni par Sanofi-Aventis<sup>47</sup>. Ce nouvel argumentaire était structuré de la façon suivante :

- les trois premiers paragraphes évoquent longuement une étude parue au JAMA, Journal of the American Medical Association, la revue médicale la plus diffusée dans le monde. Cette étude porte sur les risques de récurrence d'événements cardiovasculaires pour les patients en cas d'arrêt du clopidogrel ;
- le quatrième paragraphe reprend les recommandations européennes de l'ESC, European Society of Cardiology, qui conseillent la bithérapie clopidogrel + aspirine pendant douze mois pour le SCA sans sus-décalage de

---

<sup>47</sup> Cote 2124 (09/0117 F).

ST (le segment ST est une partie de l'onde formée par un électrocardiogramme) ;

- le cinquième paragraphe conclut que les patients souffrant d'un SCA sont des patients à très haut risque cardiovasculaire et indique au médecin qu'il est le seul à pouvoir décider du traitement approprié ;
- le sixième et dernier paragraphe évoque les génériques de Plavix® et indique qu'ils n'ont pas tous l'indication en bithérapie avec l'aspirine contrairement à Plavix®. L'argumentaire indique alors au médecin : « *pour vous assurer que l'on délivre bien à vos patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu, un traitement ayant l'indication dans la bithérapie, vous pouvez rajouter sur l'ordonnance, de manière manuscrite, en toutes lettres, la mention « Non substituable » avant la dénomination Plavix* » (mentions en gras reproduites).

122. Ce document comporte en bas de page la mention suivante : « *Document exclusivement réservé à l'usage interne des réseaux sanofi-aventis et Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être remis à un tiers* ».

123. Il résulte de ce qui précède que la communication des deux laboratoires pharmaceutiques reposait sur les arguments suivants :

- la mention des différences existant entre Plavix® et ses génériques hors Clopidogrel Winthrop® (sel différent et absence de l'indication SCA en bithérapie) ;
- l'insistance sur les risques importants en termes de mortalité présentés par les patients souffrant d'un SCA ;
- l'indication du fait que les risques présentés ci-dessus sont connus et maîtrisés avec Plavix® ;
- enfin, la suggestion faite d'indiquer la mention « non substituable » dans tous les cas de prescription en bithérapie.

124. Il convient en outre de souligner que, dans les deux « Réponses à objections » destinées aux visiteurs médicaux, figure la question « *Pourquoi les autres sels n'ont pas l'indication dans le SCA en bithérapie ?* », qui constitue de fait la question la plus délicate pour les visiteurs médicaux de Sanofi-Aventis ou de BMS, puisqu'elle est de nature à remettre en cause la stratégie de communication qui tend à confondre deux sujets distincts « différence de sels » et « absence d'indication SCA », afin de laisser croire que l'absence d'indication SCA est liée à un prétendu obstacle médical (la différence de sels) alors qu'elle n'est due qu'à une protection juridique (brevet).

125. La réponse conseillée par les deux laboratoires pharmaceutiques est la suivante : « *Les AMM délivrées aux génériques par les autorités dépendent des demandes faites dans leur dossier de demande d'AMM* ».

126. Cette réponse n'explique pas le contexte juridique des brevets en cours de validité qui empêche les autres laboratoires, d'une part, d'utiliser le sel d'hydrogénosulfate de clopidogrel et, d'autre part, de faire état de l'indication SCA. Le médecin qui reçoit cette réponse incomplète du visiteur médical peut en revanche comprendre que l'absence d'indication SCA est uniquement liée à la demande d'AMM des génériqueurs, qui d'eux-mêmes n'auraient pas demandé l'indication SCA lors de la demande d'AMM.

127. Cette réponse ne revient pas non plus sur le fait qu'il n'existe aucun lien entre la différence de sel et la différence d'indication, laissant ainsi dans l'ignorance le médecin qui a pu opérer de lui-même un lien entre ces deux différences.
128. Au contraire, les « *Réponses à objections* » contiennent la précision suivante : « *ATTENTION : Face à toute demande d'informations complémentaires, renvoyez toutes les questions concernant les médicaments génériques vers les laboratoires génériqueurs ou **exceptionnellement** au service information Médicale BMS* » pour BMS « *ou **par exception** au DIMS* » pour Sanofi-Aventis.
129. Le caractère incomplet, voire ambigu, de cette réponse, est mis en lumière par les déclarations de certains visiteurs médicaux. Ainsi, une déléguée médicale de Sanofi-Aventis a été interrogée sur l'avantage pour les patients souffrant d'un SCA de recevoir un clopidogrel disposant d'une AMM dans cette indication, comme mentionné dans l'argumentaire établi par Sanofi-Aventis. Elle a répondu : « *Un patient qui fait un syndrome coronaire, c'est un patient qui a un haut risque de récidiver ou de mourir. Plavix a fait l'objet d'essais cliniques. Par rapport aux génériques, qui n'auraient pas (au conditionnel, car à l'époque nous ne connaissions pas tous les génériques) toutes les indications, cela permet au patient d'avoir le traitement de référence* »<sup>48</sup>.

#### **b) Les argumentaires destinés aux pharmaciens**

130. Sanofi-Aventis a également développé un argumentaire spécifique à destination des pharmaciens. Elle a ainsi fourni au cours de l'instruction un autre transparent intitulé « *plateforme de communication officine* » également diffusé en interne fin août début septembre 2009<sup>49</sup>.
131. Ce transparent, destiné à la formation des délégués visant les officines, précise tout d'abord que des génériques de Plavix® vont prochainement être disponibles en officine. Le texte précise ensuite en caractères gras que « ***ces spécialités génériques contiennent des sels différents de clopidogrel (bésilate, hydrochloride...)*** ». Il est ensuite indiqué qu'ils « *n'auraient pas l'indication syndrome coronaire aigu en bithérapie (en association avec l'aspirine) contrairement à Plavix* ».
132. Puis est indiqué, toujours en gras : « ***Clopidogrel Hydrogène Sulfate Winthrop est identique à Plavix*** », en détaillant ses similitudes, dont « *sel identique* » par rapport au princeps.
133. Est indiqué, en dernier lieu : « *pour rappel : de grands essais cliniques réalisés avec Plavix, seul ou en association avec l'aspirine, sur plus de 100 000 patients ont montré une réduction importante de la morbi-mortalité sous hydrogène sulfate de clopidogrel. **L'expérience clinique sur des millions de patients montre que le risque hémorragique est connu et maîtrisé avec ce sel*** » (mentions en gras reproduites).
134. L'argumentaire à destination des pharmaciens évoque donc, comme celui à destination des médecins, les différences existant entre Plavix® et la plupart de ses génériques (différence de sel et absence d'indication SCA). Il insiste également sur le fait que le risque hémorragique est connu et maîtrisé avec le sel de Plavix®. Par ailleurs, l'argumentaire se concentre sur le générique commercialisé par Sanofi-Aventis, Clopidogrel Winthrop®, en insistant sur l'identité de ce produit avec le princeps.

<sup>48</sup> Cote 4290 (09/0117 F).

<sup>49</sup> Cotes 664 (09/0118 M).

135. L'ambiguïté de ce discours est attestée par les déclarations d'une déléguée pharmaceutique de Sanofi-Aventis. Ainsi, lorsque les pharmaciens lui demandaient si la différence de sel avait une incidence sur la pathologie, cette déléguée répondait : « *La réponse était qu'effectivement le sel était différent, que le Clopidogrel Winthrop avait le sel du Plavix®, le princeps, que c'était un produit qui existait depuis longtemps et que nous avons le recul nécessaire pour affirmer qu'il n'y avait pas de différence entre notre princeps et le générique* »<sup>50</sup>.
136. En outre, Sanofi-Aventis a initié, entre le 15 septembre 2009 et la fin du mois d'octobre 2009, une campagne d'appels téléphoniques auprès de 4790 officines cibles. Cette campagne était réalisée par un prestataire, la société Laser Contact<sup>51</sup>.
137. Une formation initiale a été organisée par Sanofi-Aventis auprès des téléopérateurs de Laser Contact, au cours de laquelle les argumentaires à destination des médecins et des pharmaciens évoqués plus haut ont été présentés<sup>52</sup>.
138. À la suite de cette campagne, la société Laser Contact a établi à l'attention de Sanofi-Aventis un bilan des opérations effectuées. Dans ce cadre, l'argumentaire de Sanofi-Aventis a été résumé comme suit :
- « Plavix est l'un des pivots de la prise en charge thérapeutique des patients à haut risque de récurrence d'événements cardiovasculaires majeurs.*
- Des génériques sont mis à disposition dans les officines, mais seul le **Clopidogrel Hydrogène Sulfate Winthrop** est de composition et de conditionnement identique au Plavix et peut-être utilisé dans le cadre de la bi-thérapie »*<sup>53</sup>.
139. Ainsi, il apparaît que le prestataire de Sanofi-Aventis, relayant le discours commercial de cette dernière, a compris que seul Clopidogrel Winthrop® pouvait être utilisé dans le cadre du traitement du SCA en bithérapie.
140. Sanofi-Aventis fait ainsi référence au sein de ses différents argumentaires à deux différences objectives : les génériques de Plavix® contiennent des sels de clopidogrel différents de celui utilisé pour Plavix® et ne présentent pas l'indication relative au traitement du SCA en bithérapie.
141. Cependant, l'évocation de ces différences intervient au sein de considérations relatives, d'une part, au caractère très sensible des pathologies concernées et aux risques encourus par les patients et, d'autre part, au caractère éprouvé de l'action de Plavix®.
142. Il en est ainsi alors même que les deux différences évoquées n'ont aucun impact sur la santé des patients ou sur la pratique quotidienne des professionnels de la santé.
143. En effet, la différence de sel n'a aucun effet sur la qualification de générique d'un médicament. Ainsi, si les sels des génériques concurrents sont différents de celui de Plavix®, dans la mesure où les laboratoires génériqueurs ne peuvent pas utiliser l'hydrogénosulfate de clopidogrel protégé par un brevet et par un certificat complémentaire, ils sont néanmoins totalement bioéquivalents et substituables, conformément aux décisions des autorités publiques de santé.
144. En outre, au regard des législations européenne et française, seule l'existence de « propriétés sensiblement différentes » au regard de la sécurité ou de l'efficacité

---

<sup>50</sup> Cote 8585 (09/0117 F).

<sup>51</sup> Cote 1511 (09/0117 F).

<sup>52</sup> Cotes 667 et 668 (09/0117 F).

<sup>53</sup> Cote 684 (09/0117 F).

pourrait justifier un discours attirant l'attention des professionnels de la santé sur la différence entre le sel de Plavix® et le sel des génériques. Or, Sanofi-Aventis ne met en aucun cas en avant ni dans sa communication, ni dans la formation interne à destination de ses forces commerciales, ni dans les arguments développés auprès des médecins et des pharmaciens, l'existence d'une différence sensible entre les propriétés des différents sels en termes de sécurité ou d'efficacité.

145. Enfin, il faut souligner que Sanofi-Aventis a reçu dès le 24 septembre 2009 un courrier de l'Afssaps qui lui précisait qu'il n'existe aucune différence entre les sels de clopidogrel au regard du rapport efficacité/sécurité.

### **3. L'APPLICATION DE CETTE STRATÉGIE SUR LE TERRAIN**

146. Des témoignages recueillis au cours de la procédure montrent que, lors de la mise en œuvre de la stratégie de communication définie par Sanofi-Aventis et BMS, un certain nombre de visiteurs médicaux et de délégués pharmaceutiques ont développé un discours mettant en cause l'efficacité et l'innocuité des génériques de Plavix® ou encore affirmant que la délivrance de ces génériques pouvait mettre en cause la responsabilité du professionnel concerné.

#### **a) Le discours véhiculé par les représentants de Sanofi-Aventis**

##### *Les témoignages directs des professionnels de la santé*

147. Les témoignages figurant dans le dossier montrent que les représentants de Sanofi-Aventis se sont fondés directement sur les arguments fournis en interne afin de développer un discours dévalorisant à l'encontre des génériques de Plavix®, hors Clopidogrel Winthrop®. À partir des différences évoquées en termes de sels et d'indications, qui n'ont en elles-mêmes aucune pertinence ou implication en matière de santé publique, les visiteurs et délégués de ce laboratoire ont directement indiqué aux professionnels rencontrés que ces génériques présentaient un risque pour la santé des patients.
148. Ces témoignages émanent de médecins ainsi que de pharmaciens.

##### *Les témoignages des médecins*

149. Dans le cadre de la réglementation française, les médecins n'ont pas la possibilité de choisir la marque de médicament générique qui sera délivrée à leur patient. Ce choix résulte uniquement de la politique commerciale des pharmaciens. Pour ces raisons, la stratégie de Sanofi-Aventis auprès des médecins consistait essentiellement à insister sur les avantages du médicament princeps Plavix®.
150. Les commentaires formulés par les visiteurs médicaux auprès des médecins s'attachent tout d'abord à mettre directement en cause la bioéquivalence des génériques et les choix opérés par les autorités de santé. Le docteur Joel X..., médecin généraliste à Chalus dans la Haute-Vienne a ainsi déclaré qu'un délégué de Sanofi-Aventis lui avait indiqué que « *pour des raisons économiques destinées à diminuer le coût des prescriptions, et avant la date d'expiration des brevets, les autorités sanitaires ont accepté la commercialisation de dérivés du clopidogrel dont le principe actif contenant des sels différents n'est pas identique au princeps ; ces produits ont pourtant été assimilés à des*

*génériques, mais ne bénéficient pas toutefois de la totalité des AMM : le médecin, responsable de sa prescription, doit veiller à la pertinence de celle-ci »<sup>54</sup>.*

151. Comme il a été exposé ci-dessus, l'essentiel de la stratégie de communication auprès des médecins était centrée sur l'indication relative au SCA. Ainsi, le docteur Gilles J..., médecin généraliste à Amiens, a indiqué, le 25 janvier 2010, que *« le discours tenu par les visiteurs se résumait à signaler l'arrivée du CLOPIDOGREL (générique du PLAVIX) sur le marché, mais dont le sel est différent du médicament princeps. Du fait de cette légère différence de fabrication, les visiteurs me précisent que la substitution dans le cadre de l'artérite ne pose aucun problème, mais que la substitution dans le cadre du syndrome coronarien n'est pas recommandée, dans l'attente d'éventuelles études complémentaires concernant ce nouveau sel »<sup>55</sup>.*
152. Le docteur Caroline Y..., chef de clinique en cardiologie à l'hôpital Bichat à Paris, a également indiqué, le 14 avril 2011 :
- « Oui, on m'a dit qu'il fallait mettre « non substituable ». C'est une visiteuse habituelle de SANOFI. Les excipients ne seraient pas les mêmes et il y aurait eu des cas de thrombose. »<sup>56</sup>*
153. Ces témoignages montrent que les visiteurs médicaux de Sanofi-Aventis ont délivré un discours tendant à faire accroire notamment que l'absence d'indication SCA pour les génériques de Plavix® résulterait d'un manque d'études complémentaires ou encore que le principe actif des sels de clopidogrel des génériques ne serait pas identique à celui de Plavix®, ou enfin qu'il y aurait eu des problèmes sanitaires graves (cas de thrombose) dus au traitement sous générique.

#### *Les témoignages des pharmaciens*

154. Les arguments développés auprès des pharmaciens par les délégués pharmaceutiques de Sanofi-Aventis ont eu pour effet de susciter une inquiétude quant à l'innocuité des génériques concurrents, comme cela ressort de certaines déclarations qui évoquent une possible dangerosité de ces derniers.
155. Ainsi, un délégué pharmaceutique de Sanofi-Aventis a affirmé auprès de la pharmacie 1..., située à Castelnau de Médoc, qu'*« il faut prendre l'auto générique de chez Winthrop, sels identiques au Plavix, les autres génériques ne sont pas identiques, voire dangereux pour les patients<sup>57</sup> »*. Le même pharmacien évoque ainsi *« une argumentation mena[çant] le pharmacien sur la dangerosité potentielle des autres génériques du Plavix, non Winthrop »*.
156. La pharmacie 2..., située à Saint-Quentin dans l'Aisne a évoqué le 27 janvier 2010 les éléments suivants : *« Passage d'un représentant (qui ???) effective pour insister sur le problème de la présence d'un sel différent et notamment sur le seul générique équivalent. Importance notamment sur les risques encourus suite à un acc. [AVC], et observation sur la prescription de l'association de kardegic (ou équivalent) »<sup>58</sup>.*
157. Pour la Pharmacie 3..., située à La Mure en Isère : *« Un délégué médical s'est présenté dans mon officine, un jour où je n'étais pas présent et a souligné que les excipients du*

---

<sup>54</sup> Cote 2591 (09/0117 F).

<sup>55</sup> Cotes 1522 et 1523 (09/0118M).

<sup>56</sup> Cote 3850 (09/0117F).

<sup>57</sup> Cote 3369 (09/0177F), courrier reçu le 31 mars 2011.

<sup>58</sup> Cote 1620 (09/0118M).

*générique de clopidogrel étaient différents et pouvaient poser des problèmes d'allergies* »<sup>59</sup>.

158. La pharmacie 4..., située à Lyon, a été visitée « *par le commercial du secteur, pour les noms demander à SANOFI. Le discours : « il n'y a pas le même excipient », « c'est pas la même chose* » »<sup>60</sup>. La pharmacie 5..., toujours située à Lyon, a eu un « *contact avec le commercial Sanofi-Aventis qui mettait en avant la différence de sel qui pouvait influencer sur le traitement* »<sup>61</sup>. Auprès d'une autre pharmacie lyonnaise, la pharmacie 6..., le discours tenu était « *générique identique au princeps et concurrents différents (sel différent) et moins efficaces* »<sup>62</sup>.
159. La pharmacie 7..., située à Tours, s'est vue indiquer par un délégué Winthrop que « *le Clopidogrel est le seul qui permet de répondre à l'ensemble des indications du Plavix* »<sup>63</sup>.
160. D'autres témoignages insistent sur la responsabilité des professionnels de la santé en cas de substitution. Pour la pharmacie 8..., située à Pierrelatte dans la Drôme : « *le personnel de l'officine a été très sensible au discours du laboratoire SANOFI sur la notion de responsabilité lors de la délivrance, en cas d'AVC ou d'infarctus par la suite (on prend des risques si on associe kardegic + générique autre que winthrop [...]) En cas d'association clopidogrel (sels différents)+kardegic on engage notre responsabilité en cas de problème, ce qui n'est pas le cas avec l'auto générique winthrop* »<sup>64</sup>.
161. La pharmacie 9..., située à Saint Laurent de Médoc, affirme que « *la formatrice de Sanofi – aventis nous a mis en garde, lors des formations in situ sur plavix, des risques que nous faisons courir aux patients lors de la substitution de Plavix car les génériques n'avaient pas les 4 AMM* »<sup>65</sup>.
162. Dans un courrier adressé à Teva Santé, en date du 25 septembre 2009, la Grande Pharmacie 10..., située à Neuville sur Saône dans le Rhône a également indiqué les éléments suivants :
- « *Je soussignée LA GRANDE PHARMACIE 10... annule ce jour ma commande de Clopidogrel TEVA suite à mon appel auprès de Laboratoire Winthrop, qui vient de m'informer du fait:*
- *De la non-substitution de Plavix dans 40 % des indications (syndrome coronarien aigu),*
  - *De la non-substitution de Plavix dans le cadre de l'association avec KARDEGIC,*
  - *De la différence de sel entre le princeps et le générique.*
- Ma responsabilité Pharmaceutique et pénale étant engagée au dire de Winthrop en cas de problème chez un patient, je ne souhaite pas substituer ce générique.* »<sup>66</sup>
163. Ces propos ont par la suite été confirmés aux services d'instruction de l'Autorité par leur auteur<sup>67</sup>.

<sup>59</sup> Cote 4154 (09/0117 F), reçu le 12 mai 2011.

<sup>60</sup> Cote 7814 (09/0117 F), reçu le 26 mai 2011.

<sup>61</sup> Cote 7910 (09/0117 F), reçu le 3 juin 2011.

<sup>62</sup> Cote 7928 (09/0117 F), reçu le 6 juin 2011.

<sup>63</sup> Cote 8296 (09/0117 F), reçu le 15 juin 2011.

<sup>64</sup> Cotes 1429 et 1430 (09/0118 M), reçu le 16 janvier 2010.

<sup>65</sup> Cote 4052 (09/0117 F), reçu le 27 avril 2011.

<sup>66</sup> Cote 99 (09/0117 F).

164. La pharmacie 11..., située à Mourmelon le Grand dans la Marne, fournit la description suivante :
- « -Par qui : => Délégué commercial SANOFI-Winthrop®
- Discours : Pas le même sel, donc différent ; Seul 1 générique a le même sel : Winthrop ; si vous substituez par un autre sel, vous prenez des risques et vous serez responsable. »<sup>68</sup>
165. La pharmacie 12..., à Paris, a déclaré le 2 juin 2010 qu'un délégué lui a « parlé des différences du générique, hors Winthrop®, par rapport au princeps. Il m'a surtout parlé de la différence de sel, en disant que ce n'était pas la même chose que le princeps »<sup>69</sup>.
166. Beaucoup de visiteurs ou délégués ont par ailleurs centré leur discours sur l'indication relative au traitement du SCA en bithérapie. Selon la pharmacie Samaille, située à Hazebrouck dans le Nord, un délégué de Sanofi-Aventis a ainsi affirmé que « les autres génériques n'avaient pas d'AMM pour une indication du Plavix®, ce qui signifie que pour 70 % des patients du Plavix® prendre un de ces génériques ne pose pas de problème pour leur santé, mais que pour 30 % (à savoir ceux qui ont la combinaison Kardegic®+Plavix®), si »<sup>70</sup>.
167. De même pour la pharmacie 14..., située à Lille : « Au niveau du discours tenu, je me souviens qu'il m'a été dit que le clopidogrel « lambda » ne peut pas être positionné et délivré sur une des indications, mais je ne sais plus laquelle »<sup>71</sup>.
168. La pharmacie 15..., située à Notre Dame de Bondeville en Seine Maritime, déclare : « Visite à la pharmacie des délégués médicaux Sanofi (non connu) et Winthrop (délégué « volant » non connu lui aussi). Les commerciaux m'ont expliqué que tous les génériques qui allaient sortir seraient d'un sel (le bésilate) différent du Plavix (hydrogénosulfate) sauf le clopidogrel Winthrop et qu'ils n'avaient pas la totalité des indications du Plavix, en particulier que si il y avait une association avec l'aspirine seul le Plavix ou son générique de source (Winthrop) pouvaient être délivrés dans le respect de l'AMM »<sup>72</sup>.
169. Une autre méthode consiste à établir un lien entre la différence de sel et l'absence d'indication SCA.
170. La Grande Pharmacie 16..., située à Lille, a ainsi déclaré que « Sanofi indiquait aussi que les génériques autres que Winthrop n'avaient pas cette extension sur l'indication d'AMM, car ils n'avaient pas le même sel »<sup>73</sup>.
171. Sur le même thème, la Pharmacie 17..., en Savoie, a déclaré : « le discours était le suivant : A part le gé winthrop (équivalent au plavix), les autres génériqueurs nous faisaient prendre un risque pour nos patients car pour certaines AMM, le « sel » était très important dans l'action. Comme on ne connaît pas la chimie exacte on prend un risque réel à substituer. Sauf avec winthrop »<sup>74</sup>.

---

<sup>67</sup> Cote 1773 (09/0118 M).

<sup>68</sup> Cote 7805 (09/0117 F), reçu le 25 mai 2011.

<sup>69</sup> Cote 170 (09/0117 F).

<sup>70</sup> Cote 912 (09/0117 F), témoignage reçu le 8 juillet 2010.

<sup>71</sup> Cotes 534 et 535 (09/0117 F), témoignage reçu le 11 juin 2010.

<sup>72</sup> Cote 4078 (09/0117 F), reçu le 3 mai 2011.

<sup>73</sup> Cotes 522 et 523 (09/0117 F), reçu le 11 juin 2010.

<sup>74</sup> Cotes 1449 et 1450 (09/0118M), reçu le 21 janvier 2010.

172. Pour la pharmacie 18... à Moncontour, dans la Vienne : « *Le vendeur commercial de Sanofi nous a dit tout de suite que leur générique n'était pas le même que celui de Ratiopharm, de Mylan, son sel étant différent donc avait reçu toutes les indications de Plavix* »<sup>75</sup>.
173. Le discours entendu par la pharmacie 19..., située à Reims, était quant à lui : « *le générique n'aurait toutes les indications du plavix à cause du sel de clopidogrel qui n'est pas le même* »<sup>76</sup>.
174. Une méthode alternative consistait à indiquer aux pharmaciens que, en raison de la méfiance des médecins vis-à-vis des génériques, il existait un risque important de mentions « non substituables » s'ils ne disposaient pas du générique Winthrop : « *Discours tenu : seul le clopidogrel Winthrop a toutes les AMM identiques au princeps. Beaucoup de mentions NS si clopidogrel autre que Winthrop* »<sup>77</sup>. Le même pharmacien a également indiqué qu'« *une grosse pression de la part de Sanofi est faite pour limiter la substitution du plavix et surtout orienter vers une substitution par le clopidogrel Winthrop* »<sup>78</sup>.

***Les informations recueillies par la Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés***

175. Dans le cadre d'une audition en date du 9 juin 2010<sup>79</sup>, et en réponse à une question à ce sujet, les représentants de la Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) ont indiqué les éléments suivants :

*« Oui, nous avons eu des remontées de terrain par l'ensemble de notre réseau (CPAM au niveau régional, [délégués de l'Assurance maladie], praticiens conseil, directeurs de caisse) qui nous disent qu'il existe une certaine confusion chez les praticiens du caractère risqué pour la santé de leurs patients de la substitution de Plavix®. Et quant aux doutes exprimés chez les praticiens de santé sur le caractère équivalent des génériques à Plavix® (hors autogénérique). Nous avons des indications selon lesquelles cette confusion ferait suite à des visites commerciales de délégués de Sanofi-Aventis.*

*Nous précisons que, de manière générale, il y a des interrogations chez les praticiens de santé qui nous sont remontées, via le réseau local des CPAM, concernant les génériques. Concernant le Clopidogrel, nous avons constaté qu'il y en avait toutefois encore plus que d'habitude. Nous avons eu ces remontées :*

*- via nos antennes régionales (200 environ) par l'intermédiaire de nos intervenants qui rencontrent les praticiens de santé « sur le terrain » (délégués de l'assurance maladie « DAM » et médecins conseils)*

*- par l'intermédiaire de courriers envoyés par des praticiens de santé.*

*Nous ne savons pas quelle a été la teneur exacte du discours commercial tenu par les laboratoires princeps, mais nous constatons, au vu des remontées terrain et des courriers reçus, qu'il existe une forte interrogation chez certains praticiens de santé sur le caractère substituables des génériques de Plavix® et à leur dangerosité pour la santé du patient. »*

<sup>75</sup> Cote 4138 (09/0117 F), reçu le 6 mai 2011.

<sup>76</sup> Cote 7892 (09/0117 F), reçu le 1<sup>er</sup> juin 2011.

<sup>77</sup> Cote 7800 (09/0117 F), reçu le 24 mai 2011.

<sup>78</sup> Cote 7801 (09/0117 F).

<sup>79</sup> Cotes 2615 à 2624 (09/0117 F).

176. Il faut préciser à cet égard que la fonction des délégués de l'Assurance maladie est de rencontrer les professionnels de la santé dans le cadre de visite pour leur apporter des informations et des recommandations générales de bonnes pratiques<sup>80</sup>. Les praticiens conseils (médecins et pharmaciens), interviennent dans le cadre d'entretiens confraternels plus ciblés et réalisent des actions de formation visant à renforcer la maîtrise médicalisée, c'est-à-dire l'utilisation du soin le plus efficace au moindre coût<sup>81</sup>.
177. À la suite de ces déclarations, plusieurs demandes d'informations complémentaires ont été transmises à la CNAMTS, afin de déterminer plus précisément la nature des éléments recueillis sur le terrain. Plusieurs auditions ont également été organisées.
178. Les réponses apportées par la CNAMTS font apparaître que des discours mettant directement en cause les génériques de Plavix® ont bien été diffusés sur le terrain.

*La réponse de la CNAMTS du 4 octobre 2010*

179. Dans le cadre d'une réponse en date du 4 octobre 2010 à une demande d'informations des services d'instruction de l'Autorité, la CNAMTS a transmis des éléments plus précis concernant les remontées issues du terrain, relatives aux problèmes rencontrés par les professionnels de la santé quant à la générfication de Plavix®.
180. Chaque région de France métropolitaine a ainsi fourni une série de tableaux détaillant le nombre de remontées reçues, les catégories de professionnels concernées, la teneur exacte du discours tenu par les délégués des laboratoires et enfin la perception par les professionnels de la santé de ce discours.
181. Les remontées obtenues au sein de certaines régions font apparaître l'existence d'un discours répété visant les génériques de Plavix®.
182. Ainsi, pour la région Aquitaine, 18 remontées sont indiquées. Les discours entendus par les professionnels de la santé sont les suivants<sup>82</sup> : « *Pas de substitution du plavix, médicament irremplaçable excepté pour le générique du laboratoire Winthrop* », « *l'AMM des médicaments génériques est différente* », « *Les génériques du plavix n'ont pas les mêmes sels que le référent, le laboratoire a demandé au professionnel de santé de ne jamais substituer le Plavix en association avec le Cardégic* » ou encore « *Supériorité de l'efficacité de plavix par rapport aux génériques qui sont mis sur le marché sans pour autant avoir obtenu l'AMM sur l'ensemble des indications du Plavix* ». S'agissant de la perception de ce discours par les professionnels de la santé, l'une des caisses primaires d'Assurance maladie (CPAM) de la région note : « *Inquiétude de certains en raison des risques sur les pathologies traitées par le Plavix, et du dénigrement des génériques relayé lors de formations médicales. Des PS souhaitent qu'une action soit réalisée vers les cardiologues sur ce sujet pour contrer le discours des délégués médicaux* ».
183. La région Champagne-Ardenne fait état de 13 remontées et évoque le discours suivant<sup>83</sup> : « *Communication antigénérique du VM auprès des pharmacies pour ne pas substituer le Plavix® sauf si le générique est Winthrop. Parfois communication agressive : substituer (en dehors de l'autogénérique Winthrop) serait un comportement « assassin ».* Principal argument : la différence de sel. Communication du VM auprès

<sup>80</sup> Cotes 2621 et 8426 (09/0117 F).

<sup>81</sup> Cote 8599 (09/0117 F).

<sup>82</sup> Cote 2694 (09/0117 F).

<sup>83</sup> Cote 2762 (09/0117 F).

des médecins pour encourager la pratique du « NS ». Des cas de décès liés à la substitution du Plavix® évoqués par le VM [...] » (soulignements ajoutés).

184. Pour la région Ile-de-France, le discours suivant est mentionné<sup>84</sup> : « Les études conduites avec Plavix n'étaient pas validées pour le clopidogrel générique, ce qui remet en cause selon SA la validité desdites études pour le générique du Plavix. Contre indication des génériques de Plavix avec l'aspirine alors que l'AMM du Plavix prévoit l'association avec l'aspirine dans le SCA » (soulignements ajoutés).
185. Pour la région Midi-Pyrénées, 42 remontées sont évoquées, et le discours des délégués médicaux de Sanofi-Aventis est synthétisé comme suit<sup>85</sup> : « Le sel de clopidogrel des génériques est différent de celui du Plavix 75 mg et leur indication est partielle par rapport au Plavix 75 mg. En l'absence de tests sur le sel de clopidogrel des génériques, l'efficacité n'est pas prouvée. Seul le Plavix et son autogénérique (Winthrop®) est compatible avec un stent. Risque d'hémorragie avec les autres génériques » (soulignements ajoutés).
186. Pour la région Nord-Pas-de-Calais, 22 remontées au total ont été constatées<sup>86</sup>. Les discours relevés évoquaient notamment une « mise en danger des patients si pas de délivrance du plavix ou de l'auto générique » (soulignement ajouté), ou encore un « dénigrement des autres génériques en insistant sur la responsabilité du pharmacien en cas de problème chez un patient suite à la substitution ». Un pharmacien a également indiqué à un délégué de l'assurance maladie « qu'il savait que le laboratoire allait faire du forcing auprès des généralistes pour pratiquer le « non substituable » ».
187. Pour la région Picardie, la CNAMTS indique notamment que « les pharmaciens évoquent des visites de la représentante Winthrop au cours desquelles elle tient un discours axé sur le danger pour les clients car pas d'études réalisées avec les sels différents des génériques » (soulignement ajouté) et que « les prescripteurs rapportent que Sanofi-Aventis disent de mettre NS car les études AMM ont été menées trois ans après la commercialisation pour stent et artérite des membres inférieurs ».

#### *La réponse de la CNAMTS du 4 mai 2011*

188. Dans le cadre d'une réponse en date du 4 mai 2011 à une demande d'informations des services d'instruction de l'Autorité en date du 29 mars 2011<sup>87</sup>, la CNAMTS a apporté un certain nombre de précisions sur les remontées issues des rencontres des délégués de l'Assurance maladie avec les professionnels de la santé.
189. Ainsi, une déléguée de l'Assurance maladie travaillant en région Midi-Pyrénées a indiqué dans son compte-rendu de visite avec un médecin les éléments suivants : « J'ai abordé le sujet du clopidogrel : les labos ont communiqué sur le fait que du fait de la différence de sel, aucune étude n'avait montré l'efficacité des génériques dans certaines indications. Sur des suites de pose de stent, prescrit systématiquement Plavix® NS » (soulignements ajoutés)<sup>88</sup>.
190. Dans la même région, une pharmacie a indiqué « A eu la visite du labo Sanofi pour l'inciter à référencer le Clopidogrel Winthrop, ce qu'elle n'a pas fait. Arguments du labo : les autres génériques n'ont pas fait les tests avec le nouveau sel pour prouver

<sup>84</sup> Cote 2767 (09/0117 F).

<sup>85</sup> Cote 2790 (09/0117 F).

<sup>86</sup> Cotes 2795 et 2796 (09/0117 F).

<sup>87</sup> Cotes 4082 à 4130 (09/0117 F).

<sup>88</sup> Cote 4128 (09/0117 F).

leur efficacité en coprescription avec l'aspirine. Donner un générique peut provoquer des hémorragies au patient »<sup>89</sup>. Une autre pharmacie a affirmé, concernant Plavix®, qu'elle « était elle-même réticente au fait de le substituer car le labo a communiqué sur le fait que les génériques (hors Winthrop) risquaient de provoquer des hémorragies » (soulignements ajoutés)<sup>90</sup>.

191. Lors de son audition, cette même déléguée a indiqué les éléments suivants : « *Lors de nos visites sur la délivrance des génériques en général, plusieurs pharmacies nous ont indiqué avoir des difficultés pour substituer le Plavix®. C'était notamment dû à des visites de délégués qui disaient que le générique de Plavix® avait des sels différents, qu'ils n'avaient pas les mêmes indications, et que seul le générique Winthrop pouvait être substitué. Ils disaient aux pharmacies qu'en délivrant d'autres génériques ils engageaient leur responsabilité* »<sup>91</sup>. Elle ajoute : « *Sur votre question, j'ai entendu ce discours à plusieurs reprises* »<sup>92</sup>.
192. En région Ile-de-France, le discours évoqué plus haut dans le cadre de la réponse du 4 octobre 2010 a été rapporté par un médecin-conseil, qui a indiqué que « *Dans le cadre de la visite MMH PH service cardiologie au CH de Longjumeau, le chef de service, le docteur Florence K..., m'a dit que le laboratoire Sanofi-aventis, titulaire du Plavix® leur dit que les études conduites avec Plavix® n'étaient pas validées pour le clopidogrel générique ce qui remet en cause, selon le laboratoire Sanofi, la validité desdites études pour le générique du Plavix®* » (soulignements ajoutés)<sup>93</sup>. Ce médecin-conseil a ensuite confirmé les propos entendus en audition<sup>94</sup>.
193. En région Nord-Pas-de-Calais, la synthèse de l'expérience des délégués de l'assurance maladie présents dans ce secteur indique que « *pour les autres officines qui nous ont rapporté le discours de Winthrop, les arguments étaient semblables : seul générique à avoir la double AMM, même sel que le plavix, mise en danger des patients si pas de délivrance du plavix ou de l'auto générique* » (soulignement ajouté)<sup>95</sup>. Ces éléments ont été directement confirmés par une déléguée de l'Assurance maladie appartenant à la CPAM de l'Artois<sup>96</sup>.
194. La CNAMTS a également fourni un courrier électronique évoquant la question du « forcing » auprès des médecins évoquée plus haut. Une pharmacie a en effet indiqué qu'une visiteuse médicale de Sanofi-Aventis a déclaré « *qu'un forcing allait être fait auprès des médecins prescripteurs pour que la mention « non substituable » soit indiquée à côté de la prescription du Plavix. En effet, l'argument premier du labo serait que le sel du générique et le sel du princeps ne sont pas le même, et que cela pourrait engendrer des complications pour les patients* » (soulignement ajouté)<sup>97</sup>. Interrogée, une déléguée de l'Assurance maladie appartenant à la CPAM du Hainaut a confirmé avoir entendu le témoignage de la pharmacie en cause<sup>98</sup>. Cette personne a également indiqué que sa collègue avait rencontré d'autres pharmacies dans une ville voisine, qui

---

<sup>89</sup> Cote 4112 (09/0117 F).

<sup>90</sup> Cote 4115 (09/0117 F).

<sup>91</sup> Cote 9020 (09/0117 F).

<sup>92</sup> Cote 9021 (09/0117 F).

<sup>93</sup> Cotes 4084 et 4085 (09/0117 F).

<sup>94</sup> Cote 8601 (09/0117 F).

<sup>95</sup> Cote 4087 (09/0117 F).

<sup>96</sup> Cotes 8429 et 8430 (09/0117 F).

<sup>97</sup> Cotes 4088 et 4130 (09/0117 F).

<sup>98</sup> Cote 8436 (09/0117 F).

lui ont également indiqué avoir entendu un discours évoquant un « *forcing* » auprès des médecins généralistes et des risques de complications pour les patients<sup>99</sup>.

### *Les éléments obtenus auprès des groupements de pharmacies*

195. À la suite d'une demande d'informations transmise à plusieurs groupements de pharmacies, le groupement Giropharm a communiqué une note d'information adressée à l'ensemble de ses adhérents, et portant sur les génériques de Plavix®<sup>100</sup>. Cette note, transmise aux adhérents du groupement le 25 septembre 2009<sup>101</sup>, indique notamment que « [l]e lancement par les laboratoires de médicaments génériques du médicament Clopidogrel est accompagné d'une campagne de désinformation à propos de son efficacité et ses indications ». Cette note a également dû rappeler que « *Le sel utilisé dans le médicament n'est pas un élément critique de son efficacité* » et que « *L'indication absente (certaines associations avec l'Acide salicylique) n'est pas due à un potentiel manque d'efficacité des médicaments génériques, mais à une date de dépôt de brevet postérieure aux autres indications* ».
196. Enfin, la note conclut, à l'adresse des pharmaciens adhérents : « *Il est important de ne pas céder aux menaces des délégués de laboratoires non référencés* ».
197. De la même manière, le groupement Réseau Santé a fourni une circulaire transmise à ses adhérents en novembre 2009<sup>102</sup>. Cette circulaire indique notamment : « *Sanofi a tenté de refaire avec les "sels" le coup des "Excipients à Effets Notoirs". Soyons objectifs : nous comprenons les motivations de Sanofi (cf ci-dessus), pour s'opposer aux génériques de son produit phare. Mais aujourd'hui, l'Afssaps n'a pas retenu la différenciation des sels comme un argument valable pour interdire les génériques du Plavix et a inscrit la molécule au répertoire des génériques. L'influence des sels devient un non-argument dont les pharmaciens ne peuvent être dupes : aucune publication sérieuse ne justifie la position de Winthrop* ».
198. Ces circulaires témoignent de l'existence d'une inquiétude réelle parmi les pharmaciens au sujet des génériques de Plavix®. Elles démontrent également que cette inquiétude est directement liée au discours tenu par Sanofi-Aventis auprès de ces pharmaciens, discours que l'un des deux groupements qualifie de « *campagne de désinformation* ».
199. Les arguments développés par ces groupements pour contrer cette campagne et rétablir la réalité factuelle tiennent pour l'essentiel dans le rappel (1) que la différence de sels n'est pas un sujet pertinent pour comparer princeps et génériques (2) que l'absence d'indication SCA est liée à un problème juridique. Sur le premier point, le groupement Giropharm affirme que le sel n'est pas un élément critique de l'efficacité d'un médicament et, eu égard à la décision de l'Afssaps, le groupement Réseau Santé écrit que « [l]'*influence des sels devient un non-argument dont les pharmaciens ne peuvent être dupes : aucune publication sérieuse ne justifie la position de Winthrop* ». Ainsi, ce dernier groupement considère-t-il que l'argumentation de Sanofi-Aventis/Winthrop® relative à la différence de sels constitue, au cas d'espèce, une duperie du point de vue scientifique. Quant à l'absence d'indication SCA, le groupement Giropharm souligne qu'elle « *n'est pas due à un potentiel manque d'efficacité des médicaments génériques, mais à une date de dépôt de brevet postérieure aux autres indications* ». Ce groupement replace ainsi le débat concernant le SCA sur le terrain qu'il n'aurait dû jamais quitter, à

---

<sup>99</sup> Cote 8437 (09/0117 F).

<sup>100</sup> Cotes 8575 à 8577 (09/0117 F).

<sup>101</sup> Cote 9035 (09/0117 F).

<sup>102</sup> Cotes 8636 à 8638 (09/0117 F).

savoir le terrain juridique. Ces mises au point des deux groupements de pharmaciens, qui rejoignent très largement les observations effectuées précédemment par les services d’instruction de l’Autorité, s’apparentent véritablement à une restauration de ce que l’on pourrait qualifier de vérité objective face à un discours manifestement trompeur.

200. L’ancien président du groupement Réseau Santé, interrogé sur la circulaire établie par son groupement, et notamment sur les arguments développés par Sanofi-Aventis sur les différences de sels entre Plavix® et ses génériques, a indiqué que « *l’information était répandue largement au travers des professionnels de santé. Moi-même j’utilise Plavix® en conjonction avec l’aspirine et j’ai dû insister auprès de mon pharmacien pour me voir délivrer un générique. Il a d’ailleurs commandé spécialement une boîte de générique Winthrop chez son grossiste* »<sup>103</sup>. Il a ajouté plus loin : « *sur votre question, l’inquiétude des pharmaciens ne pouvait venir que des gens qui représentaient Sanofi-Aventis, c’est-à-dire les représentants en pharmacie et les visiteurs médicaux* »<sup>104</sup>.
201. Il confirme donc l’existence d’une inquiétude au sujet des génériques de Plavix® très largement répandue parmi les professionnels de la santé, et liée au discours développé par les délégués pharmaceutiques et visiteurs médicaux de Sanofi-Aventis.
202. Deux représentants du groupement Giropharm ont expliqué les raisons ayant conduit à la rédaction d’une note de la manière suivante : « *C’était lié à des informations données par nos adhérents lors de réunions régionales. C’était probablement lié à des informations données par les délégués de SANOFI, mais nous ne pouvons pas faire un lien certain avec le discours de ces délégués* »<sup>105</sup>. Ils poursuivent : « *Lors des réunions, la dernière partie est souvent consacrée à un échange plus informel. C’est dans ce cadre que nous avons eu connaissance d’un discours tenu par des personnes non identifiées sur la question des sels ou encore l’association avec l’aspirine. Je vous précise que nous avons des sorties de génériques tous les mois, et il n’y avait jamais eu autant de questions sur les génériques précédents* »<sup>106</sup>.
203. Ils ont également ajouté : « *Sur votre question, [...] c’est la seule note que nous ayons rédigée sur de telles questions* »<sup>107</sup>.
204. Ces éléments attestent qu’un très grand nombre de pharmaciens exprimaient, à l’automne 2009, des inquiétudes quant aux génériques de Plavix®. Cette inquiétude était telle qu’elle a poussé certains groupements à rédiger des notes spécifiques à l’attention de leurs adhérents, ce qui est tout à fait inhabituel.
205. Ces questionnements évoqués par les pharmaciens correspondent exactement aux arguments développés par les délégués de Sanofi-Aventis, relatifs à la différence de sels et à l’association avec l’aspirine, et visaient à promouvoir Clopidogrel Winthrop®.

#### **b) Le discours véhiculé par les représentants de BMS**

206. Le dossier contient également quelques témoignages de professionnels de la santé rapportant les propos tenus par les représentants de BMS.

---

<sup>103</sup> Cotes 8786 et 8787 (09/0117 F).

<sup>104</sup> Cote 8787 (09/0117 F).

<sup>105</sup> Cote 9035 (09/0117 F).

<sup>106</sup> Cote 9035 et 9036 (09/0117 F).

<sup>107</sup> Cote 9036 (09/0117 F).

### C. L'EFFET DU DISCOURS DES LABORATOIRES SUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

207. Un grand nombre de professionnels de la santé ayant entendu le discours développé par les délégués des laboratoires pharmaceutiques ont indiqué avoir été troublés par celui-ci.
208. La pharmacie 20..., située à Paris, a ainsi indiqué, évoquant la visite d'une déléguée de Sanofi-Aventis : « *Le fait qu'elle insiste sur cette différence de sel, que nous ne pouvions pas connaître de nous-mêmes, nous a interloqués [...] Nous nous sommes posé des questions quant au fait de générer ou pas, au vu de ce que nous avait dit la déléguée Sanofi. Nous ne savions pas quoi faire : substituer ou non. Il y a quand même la santé derrière. Dans le doute, on s'est dit au début mieux vaut ne pas substituer...* »<sup>108</sup>.
209. Pour la pharmacie 21..., située à Annoeulin, dans le Nord : « *Ici, il s'agissait du seul autogénérique avec le même sel : la décision de m'approvisionner chez Winthrop® me semblait évidente. Je me suis dit que j'allais du coup pouvoir substituer sereinement, sans me poser de question ni juridique ni pharmaceutique sur le générique de clopidogrel délivré* »<sup>109</sup>.
210. La pharmacie 22..., située à Paris, a également déclaré : « *Lorsque les gens de Winthrop m'ont dit qu'ils étaient les seuls à avoir les 4 AMM, j'ai préféré lever l'ambiguïté et délivrer l'autogénérique avec Kardégic* »<sup>110</sup>.
211. Le docteur Joël X..., médecin généraliste établi à Chalus, a indiqué « *La décision de commercialisation de ces génériques m'a paru très troublante et capable d'installer un doute sur sa validité scientifique, j'ai donc été attentif au discours de Sanofi d'autant qu'il n'y a pas eu d'explications claires de l'Agence du médicament et qu'initialement les génériques avaient une AMM restreinte* »<sup>111</sup>.
212. À une question relative à la bioéquivalence des génériques de Plavix®, la Pharmacie 7..., située à Tours et visitée par Sanofi-Aventis a répondu : « *Bioéquivalence parfaite pour le Clopidogrel Winthrop® : même laboratoire, même procédé de fabrication. Pour les autres génériques le procédé de fabrication, les excipients pourraient avoir une influence sur la biodisponibilité* »<sup>112</sup>.
213. La pharmacie 8..., située à Pierrelatte, a indiqué : « *On délivre le générique des laboratoires winthrop car il est conforme de par ses sels au Plavix et nous ne voulons pas engager notre responsabilité en cas d'association avec le Kardegic. À ce sujet le personnel de l'officine a été très sensible au discours du laboratoire SANOFI sur la notion de responsabilité lors de la délivrance, en cas d'AVC ou d'infarctus par la suite (on prend des risques si on associe kardegic+ générique autre que winthrop)* »<sup>113</sup>.
214. La pharmacie 9..., située à St Laurent de Médoc, a également déclaré : « *A mon avis, seul le générique du laboratoire Ratiopharm est identique au PLAVIX. Il a obtenu les*

---

<sup>108</sup> Cote 164 (09/0117 F).

<sup>109</sup> Cote 2673 (09/0117 F).

<sup>110</sup> Cote 4266 (09/0117 F).

<sup>111</sup> Cote 2592 (09/0117 F).

<sup>112</sup> Cote 8297 (09/0117 F).

<sup>113</sup> Cotes 1429 et 1430 (09/0117 F).

mêmes AMM que le PLAVIX. Les autres, sauf celui de Winthrop, ne doivent pas être délivrés dans les traitements associant du KARDEGIC »<sup>114</sup>.

215. Pour la pharmacie 13..., située à Hazebrouck : « Pour les génériques, de Plavix®, j'ai choisi de m'approvisionner en Clopidogrel Winthrop®®, l'autogénérique. Cela me permet de délivrer le générique de Plavix® sans me poser de question quant au fait que je prends le risque de voir ma responsabilité engagée en délivrant un générique de Plavix® »<sup>115</sup>.
216. Pour la Grande pharmacie 10..., située à Neuville sur Saône, le discours tenu par Sanofi-Aventis l'a conduite à annuler sa commande de clopidogrel de marque Teva<sup>116</sup>.
217. À la suite du discours d'une commerciale de Sanofi-Aventis, la pharmacie 14..., située à Lille, indique : « En résumé, je me suis dit que le clopidogrel Winthrop® était polyvalent pour toutes les indications de Plavix®, en toute sécurité pour le client. Et qu'on ne se pose pas de question, en tant que pharmacien, avec l'auto-générique clopidogrel Winthrop® : même cuve que Plavix® »<sup>117</sup>.
218. Dans le même ordre d'idée, la pharmacie 23..., située à Moncontour, a précisé : « Winthrop s'est imposé par la suite par son information de non-conformité des autres [illisible] tt indication »<sup>118</sup>.
219. Au-delà de leurs propres doutes, certains pharmaciens ont également préféré acheter Clopidogrel Winthrop® afin de rassurer les médecins de leur région et d'éviter ainsi la multiplication des mentions « non substituable », qui les empêchent de vendre des génériques. La pharmacie 15..., située à Notre Dame de Bondeville, précise ainsi : « j'ai indiqué sur certaines ordonnances que je possédais et pouvais substituer le Plavix® par du clopidogrel Winthrop, strictement identique au princeps. Les médecins n'ont pas adhéré... La raison ? Le médecin préfère-t-il ne pas « prendre de risque » puisque chaque pharmacien possède « sa » marque de générique... »<sup>119</sup>.
220. Certains professionnels n'ont pas modifié leur comportement, mais ont néanmoins été troublés par le discours de Sanofi-Aventis. Ainsi, pour la pharmacie 12..., située à Paris : « Lorsque le délégué Sanofi m'a parlé de l'indication SCA et du sel différents de Plavix®, cela a créé chez moi un doute, sur le moment, sur la possibilité de substituer sereinement. Ensuite, dans un second temps, je me suis dit que c'était un discours commercial uniquement, étayé par aucune documentation, aucune communication des autorités sanitaires, alors même que l'Afssaps avait délivré des AMM »<sup>120</sup>.
221. Les pharmaciens interrogés sont également très nombreux à mentionner une quantité anormale de mentions « non substituable » ou « NS » sur les prescriptions médicales de Plavix®, ce qui démontre l'existence d'une forte inquiétude parmi ces professionnels au sujet des génériques de Plavix®.
222. Enfin, un certain nombre de courriers fournis par Ratiopharm montrent que les laboratoires génériques ont dû répondre aux questions de pharmaciens inquiets de leur éventuelle responsabilité en cas de délivrance de génériques de Plavix®<sup>121</sup>.

---

<sup>114</sup> Cote 4053 (09/0117 F).

<sup>115</sup> Cote 913 (09/0117 F).

<sup>116</sup> Cote 99 (09/0117 F).

<sup>117</sup> Cote 535 (09/0117 F).

<sup>118</sup> Cote 4138 (09/0117 F).

<sup>119</sup> Cote 4077 (09/0117 F).

<sup>120</sup> Cote 171 (09/0117 F).

<sup>121</sup> Cotes 3773 à 3786 (09/0117 F).

## D. L'ÉVOLUTION DU MARCHÉ DU CLOPIDOGREL DEPUIS L'AUTOMNE 2009

### 1. L'ÉVOLUTION DU TAUX DE GÉNÉRIFICATION DE PLAVIX®

223. Les données de marché révèlent une évolution atypique du marché du clopidogrel après l'introduction des génériques à l'automne 2009, par rapport à la trajectoire observée usuellement dans le cadre de la généralisation d'un médicament princeps.
224. Les informations issues du système national d'informations interrégimes de l'assurance maladie (SNIIR-AM) fournies par la CNAMTS montrent ainsi que le taux de généralisation en volume du Plavix® a très fortement augmenté dans les premiers mois d'introduction des génériques, pour atteindre un pic à 67,90 % au mois de mars 2010. Ce taux de généralisation a ensuite diminué régulièrement : au mois d'août 2011, il s'élevait à seulement 61,53 %<sup>122</sup>.
225. Cette situation est confirmée par les données fournies notamment par BMS<sup>123</sup> et Sanofi-Aventis<sup>124</sup>, qui montrent que la part de marché en volume de Plavix® se maintient généralement autour de 35 %, avec des pics pouvant largement dépasser les 40 %.
226. Elle est également confirmée par Sanofi-Aventis elle-même, qui indique, dans son document de référence pour l'année 2010 : « *les ventes de Plavix® résistent de manière significative en Allemagne et en France, avec 44,8 % des parts de marché en valeur en Allemagne et 42,5 % en France. La part de marché en Europe occidentale a été de 39,2 % (IMS)* »<sup>125</sup>.
227. Ce recul du taux de généralisation de Plavix® peut en partie être mis en relation avec un phénomène de cessation de commande subi par certains laboratoires génériqueurs pendant ou après la campagne de communication menée autour des génériques de Plavix®. Ainsi, le laboratoire Biogaran indique que certains de ses gros clients ont cessé de commander son générique de clopidogrel, alors qu'ils en avaient commandé précédemment. Pour ce produit, le taux de commande est alors bien inférieur à la moyenne<sup>126</sup>.
228. Une telle situation apparaît tout à fait unique. Sanofi-Aventis a ainsi fourni un tableau détaillant le taux de généralisation de huit molécules, considérées par cette dernière comme comparables au clopidogrel.

---

<sup>122</sup> Cote 8807 (09/0117 F).

<sup>123</sup> Cote 8821 (09/0117 F).

<sup>124</sup> Cote 9055 (09/0117 F).

<sup>125</sup> Document de référence 2010 Sanofi-Aventis, consultable sur le site Internet : [http://www.sanofi.com/binaries/Doc-Ref\\_2010\\_tcm29-30769.pdf](http://www.sanofi.com/binaries/Doc-Ref_2010_tcm29-30769.pdf)

<sup>126</sup> Cote 3220 (09/0117 F).

**Tableau 5**  
**Comparaison du taux de généralisation sur les trois premiers mois pour différentes molécules**  
**correspondant au même profil de produit**

Molécule	Date de généralisation	Mois 1	Mois 2	Mois 3	Mois 4	Mois 12	Mois 24
Omeprazole	Avril 2004	11%	39%	52%	56%	65%	76%
Simvastatine	Mai 2005	21%	42%	49%	53%	74%	86%
Pravastatine	Juillet 2006	16%	37%	50%	57%	79%	90%
Amlodipine	Août 2007	7%	44%	60%	71%	85%	87%
Lanzoprazole	Décembre 2007	13%	47%	58%	64%	77%	83%
Risperidone	Décembre 2007	14%	42%	51%	45%	59%	64%
Venlafaxine	Décembre 2008	22%	54%	63%	68%	79%	N/A
Pantoprazole	Mai 2009	21%	49%	59%	64%	N/A	N/A
Clopidogrel	Octobre 2009	23%	56%	64%	67%	N/A	N/A

Source : SDM officine

229. Ce tableau montre que le taux de généralisation de ces huit molécules, à l'exception de la rispéridone, a connu en quatre mois une hausse rapide et constante et qu'il atteignait au bout de deux ans des niveaux très élevés.
230. Les informations fournies par la CNAMTS<sup>127</sup> montrent quant à elles que le taux de généralisation de ces molécules était, au mois d'août 2011, proche ou supérieur à 80 %, toujours à l'exception de la rispéridone, qui stagnait autour de 64 %. En particulier, le taux de généralisation du pantoprazole, molécule générique au mois de mai 2009, a continué d'augmenter après le quatrième mois pour atteindre plus de 78 %.
231. On peut également noter que le clopidogrel, qui a effectivement connu une généralisation initialement plus rapide que celle de la rispéridone, présentait un taux de généralisation plus faible que celui de cette dernière molécule. De plus, alors que le taux de généralisation de la rispéridone semblait stagner à 64 % depuis de nombreux mois, celui du clopidogrel a non seulement stagné, mais a ensuite diminué régulièrement.
232. Il convient de préciser, s'agissant du taux de généralisation de la rispéridone, qu'il ressort des données issues du site Internet du CEPS que cette molécule est commercialisée en partie sous forme injectable. Or, le médicament princeps proposant cette forme n'est pas générique, ce qui explique la relative faiblesse de ce taux, calculé pour la molécule dans son ensemble.
233. Le tableau ci-dessous reprend à l'identique les informations contenues dans le tableau fourni par Sanofi-Aventis présenté ci-dessus, en y ajoutant les taux de généralisation qui manquaient alors pour certaines molécules, tels que fournis par la CNAMTS. Les taux issus des informations fournies par la CNAMTS apparaissent en italiques.

Molécule	Date de généralisation	Mois 1	Mois 2	Mois 3	Mois 4	Mois 12	Mois 24*
Omeprazole	Avril 2004	11 %	39 %	52 %	56 %	65 %	76 %
Simvastatine	Mai 2005	21 %	42 %	49 %	53 %	74 %	86 %

<sup>127</sup> Cotes 8810 et 8811 (09/0117 F).

Pravastatine	Juillet 2006	16 %	37 %	50 %	57 %	79 %	90 %
Amlodipine	Août 2007	7 %	44 %	60 %	71 %	85 %	87 %
Lanzoprazole	Décembre 2007	13 %	47 %	58 %	64 %	77 %	83 %
Rispéridone	Décembre 2007	14 %	42 %	51 %	45 %	59 %	64 %
Venlafaxine	Décembre 2008	22 %	54 %	63 %	68 %	79 %	81,7 %
Pantoprazole	Mai 2009	21 %	49 %	59 %	64 %	76 %	78,6 %
Clopidogrel	Octobre 2009	23 %	56 %	64 %	67 %	65,19 %	61,53 %

\* S'agissant du clopidogrel, le taux de généralisation indiqué correspond au mois d'août 2011, soit 22 mois après la généralisation de cette molécule (et non 24 mois comme pour les autres molécules).

234. Sur la base de ce tableau, l'évolution du taux de généralisation du clopidogrel par rapport aux autres molécules apparaît atypique. Parmi neuf molécules considérées comme comparables par Sanofi-Aventis, le clopidogrel est la molécule qui, deux ans après l'entrée des génériques, a le plus faible taux de généralisation, de surcroît un taux très sensiblement inférieur à celui atteint par sept des huit molécules comparables.
235. Il faut rappeler, dans ce contexte, que la CNAMTS attendait un taux de généralisation de Plavix® de 75 % fin 2010, produisant une économie totale de 200 millions d'euros<sup>128</sup>. Par ailleurs, le taux moyen de généralisation sur les molécules génériques depuis plus de dix-huit mois était, en 2009, de 82,5 %. Le taux de généralisation de Plavix®, qui s'est maintenu pendant de nombreux mois largement en dessous de 65 %, est donc très loin d'atteindre ces objectifs.
236. L'évolution du taux de généralisation de Plavix® apparaît donc comme tout à fait singulière.
237. La CNAMTS a indiqué qu'elle estimait que le retard pris dans la généralisation de ce médicament avait conduit à un montant d'économies non réalisées de l'ordre de 38 millions d'euros sur la période janvier 2010 – août 2011<sup>129</sup>.
238. Les informations fournies par Teva Santé montrent que cette situation perdurait encore au mois de juillet 2012<sup>130</sup>.

## **2. LA PERSISTANCE DE COMPORTEMENTS ATYPIQUES CHEZ LES MÉDECINS ET LES PHARMACIENS**

239. Cette situation atypique de la généralisation de Plavix® est notamment liée à l'existence d'un nombre très important des mentions « non substituable » ou « NS » apposées par les médecins sur les ordonnances de Plavix®. La présence de ces mentions empêche en effet le pharmacien de substituer un générique à un princeps et favorise donc un taux de généralisation relativement faible.

<sup>128</sup> Cote 2616 (09/0117 F).

<sup>129</sup> Cote 8809 (09/0117 F).

<sup>130</sup> Observations de Teva Santé au rapport, pts. 101 à 104.

240. Ainsi, la réponse de la CNAMTS en date du 4 octobre 2010 contient un grand nombre d'éléments montrant un développement tout à fait singulier de ces mentions concernant Plavix®. Un certain nombre de comptes rendus de délégués de l'Assurance maladie pour la région Aquitaine évoquent de très nombreuses mentions « NS » et une grande méfiance des pharmaciens à l'égard des génériques de Plavix®<sup>131</sup>.
241. En Bourgogne, un très grand nombre d'ordonnances indiquant « Non substituable » ou « NS » ont été recueillies et transmises<sup>132</sup>.
242. Dans la région Centre, les cardiologues « rajoutent systématiquement sur leur ordonnance la mention “non substituable” »<sup>133</sup>.
243. En région Champagne-Ardenne, « Pharmaciens et médecins ne savent plus quoi faire. Dans le doute, quelles que soient les indications, les médecins privilégient le Princeps en utilisant la mention “NS”, les pharmaciens ne proposent que l'autogénérique »<sup>134</sup>.
244. En région Midi-Pyrénées, « Médecins généralistes comme pharmaciens ne souhaitent pas prendre de risques en prescrivant ou en délivrant le générique car des questions se posent en terme d'efficacité thérapeutique des génériques commercialisés (doutes sur l'efficacité, craintes des conséquences médicales). Les médecins apposent donc la mention non substituable sur l'ordonnance, les pharmaciens ne substituent pas ou réfèrent l'autogénérique Winthrop »<sup>135</sup>.
245. En région Picardie, « Les médecins généralistes et les cardiologues ne veulent pas prendre de risque et il est de plus en plus fréquent de voir sur les prescriptions : “PLAVIX NS” et même parfois “CLOPIDOGREL WINTROP NS” »<sup>136</sup>.
246. En région Provence-Alpes-Côte d'Azur, « Les professionnels de santé tiennent les propos suivants: « Comme tous les génériques n'ont pas l'AMM pour le syndrome coronaire aigu (SCA), il est plus simple et moins dangereux pour un médecin de s'opposer à la substitution dans les SCA »<sup>137</sup>.
247. Enfin, en région Rhône-Alpes, « les pharmacies constatent beaucoup de mentions “NS” sur les PM du clopidogrel (50 % des PM, car les labos ont “terrorisé” les médecins avec leurs discours) et expriment leur mécontentement : » il faut se battre sur l'intox des labos dès qu'un Gé arrive sur le marché »<sup>138</sup>.
248. Cette inquiétude au sujet de Plavix® et de ses génériques est confirmée par un certain nombre de délégués d'Assurance maladie auditionnés, qui ont indiqué notamment : « Je rejoins ma collègue sur les mentions “non substituable”. C'est difficile pour toutes les molécules, mais plus particulièrement pour le Plavix. Une pharmacienne m'a dit que ces mentions étaient quasiment systématiques pour ce produit »<sup>139</sup>.
249. Cette inquiétude était telle que même des patients ayant utilisé le générique retournaient au princeps Plavix® : « Des patients qui étaient sous génériques sont mis sous Plavix non substituable à nouveau par les cardiologues et un centre hospitalier. D'habitude,

<sup>131</sup> Cotes 2689 et 2694 (09/0117 F).

<sup>132</sup> Cotes 2696 et 2698 à 2746 (09/0117 F).

<sup>133</sup> Cote 2757 (09/0117 F).

<sup>134</sup> Cote 2762 (09/0117 F).

<sup>135</sup> Cote 2790 (09/0117 F).

<sup>136</sup> Cotes 2813 et 2814 (09/0117 F).

<sup>137</sup> Cote 2822 (09/0117 F).

<sup>138</sup> Cote 2829 (09/0117 F).

<sup>139</sup> Cote 8431 (09/0117 F).

*les cardiologues préfèrent que leurs patients conservent le même médicament s'ils le supportent bien, mais là ils n'hésitent pas à revenir sous Plavix »<sup>140</sup>.*

### **3. L'ÉTABLISSEMENT ET LE MAINTIEN D'UNE POSITION FORTE DE CLOPIDOGREL WINTHROP® SUR LE MARCHÉ DES GÉNÉRIQUES DU CLOPIDOGREL**

250. S'agissant du marché spécifique des génériques, les chiffres fournis par la CNAMTS<sup>141</sup> montrent en outre que Winthrop®, la marque des génériques de Sanofi-Aventis, est parvenue à établir une position très forte au sein du segment des génériques du clopidogrel, systématiquement au-dessus de 30 % en volume, avec des pics approchant les 35 %.
251. Une telle position est à nouveau tout à fait atypique. En effet, sur la base des chiffres fournis par Sanofi-Aventis, la marque Winthrop® possédait sur le marché global des médicaments génériques, en moyenne sur la période allant du mois de janvier 2010 au mois d'août 2011, une part de marché d'environ 8,5 %<sup>142</sup>.
252. En conséquence, la part de marché de Winthrop® sur le segment des génériques du clopidogrel correspond à près de quatre fois sa position sur le marché des génériques en général.
253. Cette situation persistait au mois de juillet 2012, soit près de trois ans après la sortie des génériques de Plavix®.
254. Ainsi, le marché français du clopidogrel présente une situation tout à fait singulière, qui ne correspond pas à ce qui est généralement observé lorsqu'un médicament princeps est génériqué. En effet, le taux de générification de Plavix®, après une forte croissance dans les premiers mois, a régulièrement diminué, ce qui est tout à fait exceptionnel. En outre, Clopidogrel Winthrop®, le générique du clopidogrel commercialisé par la marque de médicaments générique du groupe Sanofi-Aventis, dispose sur le segment des génériques du clopidogrel d'une part de marché sans commune mesure avec la position habituelle de cette marque.

## **IV. Les griefs notifiés**

255. Par lettre du 7 décembre 2011, la rapporteure générale de l'Autorité a notifié les griefs suivants aux parties :

*« Il est fait grief à la société anonyme Sanofi-Aventis France ainsi qu'à la société anonyme Sanofi d'avoir abusé de leur position dominante sur le marché français du clopidogrel délivré en ville en se livrant, entre le mois de mai 2009 et le mois de janvier 2010, par voie de presse et au travers du réseau de visiteurs médicaux et de délégués pharmaceutiques du groupe, à des pratiques de dénigrement des médicaments génériques de Plavix® (hors Clopidogrel Winthrop®) auprès des professionnels de*

---

<sup>140</sup> Idem.

<sup>141</sup> Cote 8806 (09/0117 F).

<sup>142</sup> Cote 9198 (09/0117 F).

*santé. Ces pratiques ont eu pour objet et pour effet de limiter l'accès au marché des concurrents du médicament princeps Plavix® et de leur propre générique de ce princeps, le Clopidogrel Winthrop®. Elles sont donc prohibées par l'article L. 420-2 du code de commerce et par l'article 102 du Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne.*

*Il est fait grief à la société anonyme Sanofi-Aventis France, à la société anonyme Sanofi, à la SARL Bristol-Myers Squibb et à la société Bristol-Myers Squibb Company de s'être entendues afin de mettre en œuvre, entre le mois de septembre 2009 et le mois de janvier 2010, au travers de leurs réseaux respectifs de visiteurs médicaux, des pratiques de dénigrement des médicaments génériques de Plavix® auprès des médecins prescripteurs. Ces pratiques ont eu pour objet et pour effet de limiter l'accès au marché des concurrents du médicament princeps Plavix®. Elles sont donc prohibées par l'article L. 420-1 du code de commerce et par l'article 101 du Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne. »*

256. S'agissant de la question de la communication de Sanofi-Aventis à propos du brevet SCA qui a été soulevée dans la décision n° 10-D-16 du 17 mai 2010, les services d'instruction de l'Autorité ont considéré, sur la base des éléments figurant au dossier, qu'il n'y avait pas lieu de poursuivre la procédure et n'ont donc pas notifié de grief à ce sujet.

## **V. Discussion**

257. Seront successivement examinés :

- la procédure (A) ;
- l'applicabilité du droit de l'Union (B) ;
- les griefs notifiés (C) ;
- l'imputabilité des pratiques (D) ;
- les sanctions (E) ;
- l'obligation de publication (F).

### **A. SUR LA PROCÉDURE**

#### **a) Sur les fonctions précédentes du rapporteur**

258. BMS comme Sanofi-Aventis font valoir que le rapporteur ayant conduit l'instruction et rédigé les griefs exerçait, préalablement à sa prise de fonction à l'Autorité de la concurrence le 1<sup>er</sup> février 2011, la profession d'avocat au sein d'un cabinet qui comptait la CNAMTS parmi ses clients.

259. Mais un tel argument n'est pas, de lui-même, de nature à démontrer que le rapporteur aurait manqué à son devoir d'impartialité. D'une part, il ne soutient pas que ce dernier aurait personnellement représenté les intérêts de la CNAMTS, qui n'est d'ailleurs pas partie à la présente procédure, mais a été seulement invitée à fournir des informations à la demande des services d'instruction de l'Autorité. D'autre part, aucun grief précis et circonstancié n'est avancé pour étayer l'allégation selon laquelle le rapporteur aurait fait preuve de parti pris dans la manière dont il a mené l'instruction du dossier.

#### **b) Sur la présentation de la notification de griefs**

260. BMS comme Sanofi-Aventis critiquent le fait que certains passages de la version de la notification de griefs aient été confidentialisés pour respecter les demandes de secret des affaires formulées par les parties.
261. En premier lieu, l'Autorité relève que, par courriers électroniques envoyés par les services d'instruction de l'Autorité les 5 et 19 janvier 2012<sup>143</sup>, Sanofi-Aventis et BMS ont été informées du fait que les éléments confidentialisés n'étaient pas utilisés pour fonder les griefs notifiés.
262. En second lieu, les parties ont été invitées à présenter des demandes de déclassement des éléments occultés, sur le fondement de l'article R. 463-15 du code de commerce.
263. Ainsi, à la suite d'un courrier de BMS du 23 janvier 2012<sup>144</sup>, des informations relatives aux éléments occultés dans la notification de griefs lui ont été communiquées par courrier électronique du 25 janvier 2012<sup>145</sup>. À la suite de la demande de déclassement de Sanofi-Aventis du 18 janvier 2012<sup>146</sup>, l'ensemble des informations demandées, à l'exception d'un organigramme du groupe BMS, a été déclassé par deux décisions en date du 27 janvier 2012.
264. Il ressort de ce qui précède que tant Sanofi-Aventis que BMS ont eu la possibilité d'avoir connaissance de tous les éléments utilisés dans la notification de griefs, et d'y répondre. Aucune atteinte n'a donc été portée à l'exercice des droits de la défense des mises en cause.

#### **c) Sur la supposée différence de traitement entre Sanofi-Aventis et BMS**

265. Sanofi-Aventis se plaint de ce qu'elle s'est vu accorder, pour la réponse à la notification des griefs et au rapport, des délais supplémentaires inférieurs à ceux accordés à BMS.
266. Toutefois, comme indiqué par la rapporteure générale dans un courrier daté du 31 juillet 2012<sup>147</sup>, « *la durée du délai supplémentaire éventuellement accordé pour présenter le mémoire en réponse est appréciée individuellement, en fonction des circonstances propres à chacune des parties. Par conséquent, rien n'impose d'accorder systématiquement des délais identiques à l'ensemble des parties à une même affaire* ».
267. En l'espèce, BMS avait fait valoir des problèmes liés à des nécessités de traduction, ce qui a conduit la rapporteure générale à lui accorder un délai supplémentaire pour le dépôt de ses observations à la notification de grief et au rapport.

---

<sup>143</sup> Cotes 9933 et 9966 à 9968 (09/0117 F).

<sup>144</sup> Cotes 9973 à 9975 (09/0117 F).

<sup>145</sup> Cotes 9977 à 9983 (09/0117 F).

<sup>146</sup> Cotes 9935 et 9936 (09/0117 F).

<sup>147</sup> Cote 13295 (09/0117 F).

268. En tout état de cause, Sanofi-Aventis a bénéficié d'un délai suffisant pour présenter des observations en réponse au rapport et a donc pu exercer valablement ses droits de la défense.

## B. SUR L'APPLICABILITÉ DU DROIT DE L'UNION

### a) Les principes applicables

269. L'article 101 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne dispose que « *sont incompatibles avec le marché intérieur et interdits tous accords entre entreprises, toutes décisions d'associations d'entreprises et toutes pratiques concertées, qui sont susceptibles d'affecter le commerce entre États membres et qui ont pour objet ou pour effet d'empêcher, de restreindre ou de fausser le jeu de la concurrence à l'intérieur du marché intérieur* ». L'article 102 TFUE dispose quant à lui qu'« *est incompatible avec le marché intérieur et interdit, dans la mesure où le commerce entre États membres est susceptible d'en être affecté, le fait pour une ou plusieurs entreprises d'exploiter de façon abusive une position dominante sur le marché intérieur ou dans une partie substantielle de celui-ci* ».
270. Se fondant sur la jurisprudence constante de l'Union, et à la lumière de la communication de la Commission européenne portant lignes directrices relatives à la notion d'affectation du commerce figurant aux articles 81 et 82 du traité [devenus les articles 101 TFUE et 102 TFUE] (JO 2004, C 101, p. 81), l'Autorité considère que trois éléments doivent être réunis pour que des pratiques soient susceptibles d'affecter sensiblement le commerce entre États membres : l'existence d'échanges entre États membres portant sur les produits ou les services en cause, l'existence de pratiques susceptibles d'affecter ces échanges et le caractère sensible de cette possible affectation.
271. La circonstance que des ententes ou des abus de position dominante soient commis sur le territoire d'un seul État membre ne fait pas obstacle à ce que les deux premières conditions soient remplies.
272. S'agissant des pratiques d'entente, la Commission a en effet rappelé que « *les ententes horizontales couvrant l'ensemble d'un État membre sont normalement susceptibles d'affecter le commerce entre États membres* » (point 78 des lignes directrices). De même, en ce qui concerne les abus de position dominante, la Cour de justice a jugé que, lorsque le détenteur d'une position dominante empêche l'accès au marché à des concurrents, il est indifférent que ce comportement n'ait lieu que sur le territoire d'un seul État membre, dès lors qu'il est susceptible d'avoir des répercussions sur les courants commerciaux et sur la concurrence dans le marché unique (arrêt du 9 novembre 1981, *Nederlandsche Banden-Industrie-Michelin/Commission*, 322/81, Rec. p. 3461, point 103).
273. La Cour de cassation a, quant à elle, précisé dans un arrêt *France Télécom* du 31 janvier 2012 que les termes « *susceptibles d'affecter* » énoncés par les articles 101 TFUE et 102 TFUE « *supposent que l'accord ou la pratique abusive en cause permette, sur la base d'un ensemble d'éléments objectifs de droit ou de fait, d'envisager avec un degré de probabilité suffisant qu'il puisse exercer une influence directe ou indirecte, actuelle ou potentielle, sur les courants d'échanges entre États membres, sans que soit exigée la constatation d'un effet réalisé sur le commerce intracommunautaire* » (Cass. Com. 31 janvier 2010, n° 10-25.772, 10-25.775 et 10-25.882, page 6).

274. S'agissant du troisième élément, à savoir le caractère sensible de l'affectation des échanges entre États membres, la Commission européenne a précisé que, « *en principe, les accords ne peuvent pas affecter sensiblement le commerce entre États membres lorsque les conditions cumulatives suivantes sont remplies : a) la part de marché totale des parties sur un marché communautaire en cause n'excède pas 5 % et, b) [...] le chiffre d'affaires annuel moyen réalisé dans la Communauté par les entreprises en cause avec les produits concernés par l'accord n'excède pas 40 millions d'euros* » (point 52 des lignes directrices).
275. En ce qui concerne les abus de position dominante, la Commission européenne a rappelé qu'il fallait « *tenir compte du fait que la présence de l'entreprise dominante couvrant l'ensemble d'un État membre est susceptible de rendre la pénétration du marché plus difficile. Toute pratique abusive qui rend plus difficile l'entrée sur le marché national doit donc être considérée comme affectant sensiblement le commerce* » (point 96 des lignes directrices).
276. Enfin, dans l'arrêt France Télécom précité, la Cour de cassation a jugé que « *le caractère sensible de l'affectation directe ou indirecte, potentielle ou actuelle, du commerce intracommunautaire résulte d'un ensemble de critères, parmi lesquels la nature des pratiques, la nature des produits concernés et la position de marché des entreprises en cause* » (page 6). Cette approche vaut à plus forte raison pour les pratiques concernant l'ensemble d'un État membre (voir, s'agissant de pratiques abusives, les arrêts du Tribunal de première instance du 8 octobre 1996, Compagnie maritime belge transports e.a./Commission, T-24/93, T-25/93, T-26/93 et T-28/93, Rec. p. II-1201, points 203 et Irish Sugar plc/Commission, T-228/97, Rec. p. II-2969, point 170).

#### **b) Appréciation en l'espèce**

277. En premier lieu, les pratiques en cause ont une dimension nationale, puisqu'elles ont été mises en œuvre sur le marché du clopidogrel commercialisé en ville sur l'ensemble du territoire français (voir les paragraphes 440 et suivants ci-après).
278. En deuxième lieu, le clopidogrel est un produit particulièrement stratégique pour les laboratoires génériqueurs, eu égard au volume important de prescriptions sur cette molécule. Un grand nombre des laboratoires génériqueurs qui produisent et commercialisent du clopidogrel ont établi leur siège dans plusieurs États membres de l'Union européenne : Sandoz et Ratiopharm en Allemagne, Recordati en Italie ou encore Almus au Royaume-Uni.
279. En troisième lieu, Sanofi-Aventis, détentrice du princeps Plavix®, est l'opérateur principal sur le marché du clopidogrel non seulement en France, mais également dans l'ensemble des pays européens où Plavix® est commercialisé. Le seul chiffre d'affaires relatif aux ventes de clopidogrel en France réalisé par Sanofi-Aventis excède le seuil de 40 millions d'euros fixé par la Commission européenne dans ses lignes directrices, puisqu'il s'est élevé à plus de 500 millions d'euros en 2009. Les pratiques relevées concernent également BMS, douzième laboratoire mondial, qui intervient dans la promotion de Plavix® dans le cadre de ses accords avec Sanofi-Aventis.
280. En quatrième lieu, les pratiques mises en œuvre visaient l'ensemble des laboratoires génériqueurs concurrents de Sanofi-Aventis, et notamment des laboratoires très importants, tels que Mylan, Sandoz, Teva ou Ratiopharm, qui sont actifs sur l'ensemble du territoire européen.

281. Il résulte de ce qui précède que les pratiques en cause sont susceptibles d'affecter de façon sensible le commerce entre États membres. Elles seront par conséquent analysées au regard des règles de concurrence tant internes que de l'Union, ce qui n'est, au reste, pas contesté par les parties.

### C. SUR LES GRIEFS

282. L'Autorité examinera successivement les deux pratiques visées par la notification des griefs en date du 7 décembre 2011, à savoir la pratique reprochée à Sanofi-Aventis (grief n° 1), puis celle reprochée à cette dernière et à BMS (grief n° 2).

#### 1. SUR LE GRIEF D'ABUS DE POSITION DOMINANTE NOTIFIÉ À SANOFI-AVENTIS

283. L'analyse de la pratique en cause au regard des articles 102 TFUE et L. 420-2 du code de commerce nécessite, au préalable, de définir le marché pertinent et de déterminer la position de Sanofi-Aventis sur ce dernier.

##### a) Sur le marché pertinent et la position de Sanofi-Aventis sur ce marché

###### *Sur la définition du marché pertinent*

###### ◆ Sur le marché de produits

284. Dans sa communication sur la définition du marché en cause aux fins du droit communautaire de la concurrence (JOCE 1997, C 372, p. 5), la Commission européenne a indiqué qu'« *un marché de produits en cause comprend tous les produits et/ou services que le consommateur considère comme interchangeables ou substituables en raison de leurs caractéristiques, de leur prix et de l'usage auquel ils sont destinés* ».

285. Suivant la même approche, l'Autorité a rappelé dans son rapport annuel 2011 que « le marché est défini comme le lieu sur lequel se rencontrent l'offre et la demande de produits ou de services spécifiques, considérés par les acheteurs ou les utilisateurs comme substituables entre eux, mais non substituables aux autres biens et services offerts » (page 106).

286. Le secteur des médicaments présente à cet égard une particularité, en ce que la décision d'achat n'est pas prise par l'utilisateur final, mais par le médecin prescripteur, qui choisit le médicament devant être administré à son patient.

287. Dans un arrêt du 15 juin 1999, Lilly France (pourvoi n° 97-15185), la Cour de cassation a ainsi approuvé la cour d'appel de Paris qui avait considéré que « *l'interchangeabilité des médicaments ne dépend pas fondamentalement de leur identité physique ou chimique, mais de leur interchangeabilité fonctionnelle du point de vue du dispensateur, et donc, dans le cas des médicaments soumis à prescription, également du point de vue des médecins établis* ».

288. Afin de déterminer le marché de produits pertinent, il convient donc de prendre en compte la perception des médecins prescripteurs, qui est très largement dépendante des indications et contre-indications thérapeutiques des médicaments.

289. La pratique décisionnelle et la jurisprudence, tant interne qu'europpéenne, s'appuient à cet égard sur le système de classification « Anatomical Therapeutic Chemical » (ci-après la « classification ATC ») reconnue et utilisée par l'Organisation mondiale de la santé pour définir les marchés pertinents [voir, par exemple, l'arrêt de la Cour de cassation du 15 juin 1999, précité, et la décision C (2005) 1757 final de la Commission européenne, du 15 juin 2005, relative à une procédure d'application de l'article 82 CE et de l'article 54 de l'accord EEE (affaire COMP/A.37.507/F3 – AstraZeneca)]. Ce système classe les produits pharmaceutiques en fonction de leurs indications thérapeutiques. La classification se décline en « niveaux ».
290. Dans son arrêt Lilly France, précité, la Cour de cassation a confirmé cette approche de la définition des marchés des produits pharmaceutiques, considérant que, « *si, pour délimiter le marché de référence d'un médicament, le troisième niveau [de la classification ATC] est utile, cette classification peut être trop étroite ou trop vaste pour certains médicaments* ». Il s'agissait en l'espèce d'un cas dans lequel le Conseil de la concurrence avait défini le marché pertinent au 5<sup>ème</sup> niveau de la classification ATC, à savoir la dobutamine, principe actif de Dobutrex®.
291. Les pratiques en cause dans la présente affaire concernent le médicament princeps Plavix® et ses génériques, ayant pour principe actif le clopidogrel. Prescrit pour prévenir les événements athérombotiques, les indications thérapeutiques de Plavix® sont l'AVC, l'IM, l'AOMI et le SCA. Au niveau de la classification ATC, ce médicament fait partie :
- de la classe thérapeutique des médicaments agissant sur le sang et les organes hématopoiétiques (1<sup>er</sup> niveau)<sup>148</sup> ;
  - des antithrombotiques (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> niveaux)<sup>149</sup> ;
  - des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue (4<sup>ème</sup> niveau)<sup>150</sup> ;
  - de la molécule de clopidogrel (5<sup>ème</sup> niveau)<sup>151</sup>.
292. Les médicaments relevant des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> niveaux de la classification ATC, au vu des indications thérapeutiques couvertes par ces derniers, qui sont très larges, ne peuvent être considérés comme substituables à Plavix® et à ses génériques.
293. Le 4<sup>ème</sup> niveau de la classification ATC comprend 20 molécules. Celles-ci sont toutefois caractérisées par des différences marquées avec le clopidogrel s'agissant de leur mode d'action, de leur forme galénique, de leur contexte d'usage (usage hospitalier), de leurs indications thérapeutiques ainsi que de leur association avec d'autres molécules.
294. À titre d'exemple, les molécules de ticlopidine (Ticlid® notamment), de tricagrelor (Brilique®) ou encore de dipyridamole (Persantine®) sont soit prescrites en seconde intention (c'est-à-dire une fois que d'autres traitements ont été administrés), soit dans des indications thérapeutiques plus restreintes que celles du clopidogrel, soit uniquement en milieu hospitalier.

---

<sup>148</sup> Classe thérapeutique obéissant à la lettre B.

<sup>149</sup> Classes thérapeutiques correspondant aux références B01 et B01A.

<sup>150</sup> Classe thérapeutique correspondant à la référence B01AC.

<sup>151</sup> Classe thérapeutique correspondant à la référence B01AC04.

295. Ces différences sont telles, en termes d'indications thérapeutiques et de modalités d'utilisation, qu'aucune molécule relevant du 4<sup>ème</sup> niveau de la classification ATC ne peut être considérée comme étant véritablement substituable au clopidogrel.
296. Par ailleurs, comme indiqué ci-dessus, le critère essentiel permettant de définir un marché pertinent en matière pharmaceutique est la perception des prescripteurs. Or, pour les médecins, et notamment pour les cardiologues, le clopidogrel semble constituer une molécule incontournable, comme cela ressort clairement de leurs déclarations<sup>152</sup>. Plavix® fait ainsi l'objet de prescriptions très nombreuses et bénéficie d'une réelle notoriété auprès des prescripteurs, et ce malgré son prix très élevé.
297. Dans le cadre des négociations avec Sanofi-Aventis, le CEPS a en effet accepté un prix pour la commercialisation de Plavix® près de 20 fois plus élevé que celui de l'aspirine. Force est donc de constater que la présence, parmi les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue, de molécules très peu chères n'a eu aucun impact sur la détermination du prix de Plavix®.
298. Aucune molécule ne semble donc pouvoir exercer une pression concurrentielle sur le clopidogrel.
299. En revanche, les génériques du clopidogrel sont des concurrents directs de Plavix®. En effet, ils sont composés du même principe actif, ont un rapport efficacité/sécurité équivalent et peuvent traiter les mêmes pathologies. En outre, la réglementation française et européenne prévoit explicitement qu'ils sont directement substituables au princeps. Pour ces raisons, il convient de considérer que Plavix® et les génériques du clopidogrel appartiennent au même marché de produits.
300. En dehors des génériques de Plavix®, aucun autre produit ne semble donc à même d'exercer une véritable pression concurrentielle sur ce médicament.
301. Eu égard à l'ensemble des éléments qui précèdent, il convient de retenir que le clopidogrel constitue un marché distinct des autres molécules appartenant à la classe des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue, et donc en l'espèce de se placer au 5<sup>ème</sup> niveau de la classification ATC, à savoir la molécule de clopidogrel.

◆ Sur la distinction entre le marché de la ville et le marché hospitalier

302. L'Autorité de la concurrence distingue habituellement le marché de la ville du marché hospitalier. Ainsi, dans sa décision n° 10-D-02 du 14 janvier 2010 relative à des pratiques mises en œuvre dans le secteur des héparines à bas poids moléculaire, elle a considéré qu'une telle distinction était justifiée pour les raisons suivantes :

*« [E]n ville, les prix sont régulés alors que sur le marché hospitalier les prix sont libres. Par ailleurs, si l'offre est la même, la demande est différente : pour le marché de la ville, la demande intermédiaire est constituée par les grossistes et les pharmacies, et pour le marché de l'hôpital, par les établissements hospitaliers, publics (par exemple, les hôpitaux de l'Assistance publique) ou privés (cliniques privées). Par ailleurs, l'élasticité-prix des acheteurs n'est pas la même : à l'hôpital elle est forte car le prix d'achat affecte le budget des hôpitaux tandis qu'en ville elle est faible, car le patient n'assume pas directement le prix de l'héparine qui lui est remboursé par l'Assurance maladie. »*

---

<sup>152</sup> Cotes 3283, 3366, 8235, 8274, 8285, 8304 8312 (09/0117 F)

303. Or, le clopidogrel est un médicament prescrit à titre préventif, à la suite d'un premier accident vasculaire, et est donc essentiellement délivré en ville.
304. En outre, les pratiques relevées visent à inciter les médecins à indiquer la mention « non substituable » sur leurs prescriptions ou encore à faire en sorte que les pharmaciens d'officine choisissent Clopidogrel Winthrop®. Partant, le marché considéré comme pertinent en l'espèce sera celui de la ville.

♦ Sur la dimension géographique du marché

305. Dans sa communication sur la définition du marché en cause aux fins du droit communautaire de la concurrence, la Commission européenne a précisé *que* « [l]e marché géographique en cause comprend le territoire sur lequel les entreprises concernées sont engagées dans l'offre des biens et des services en cause, sur lequel les conditions de concurrence sont suffisamment homogènes et qui peut être distingué de zones géographiques voisines parce que, en particulier, les conditions de concurrence y diffèrent de manière appréciable ».
306. Il ressort de la pratique décisionnelle constante des autorités de concurrence en matière de marchés pharmaceutiques que les marchés de médicaments sont généralement de dimension nationale (voir, notamment, la décision de l'Autorité n° 10-D-02, précitée, paragraphe 52, et la décision de la Commission européenne du 4 février 1998 rendue dans l'affaire n° IV/M.950 – Hoffman-LaRoche/Boehringer Mannheim). Une telle analyse est liée aux fortes disparités existant entre les systèmes de sécurité sociale des États membres de l'Union européenne (mécanisme de fixation des prix ; système de remboursement ; conditionnement et noms des produits).
307. En l'espèce, la pertinence de cette approche est confirmée par le fait que Plavix® et ses génériques sont remboursés par le système de Sécurité sociale français et se sont vu attribuer un prix par le CEPS. Ils sont vendus sur l'ensemble du territoire national.
308. Il convient donc de considérer que le marché du clopidogrel est de dimension nationale.
309. Le marché pertinent en l'espèce est donc le marché français du clopidogrel (Plavix® et ses génériques) commercialisé en ville.

***Sur la position de Sanofi-Aventis sur le marché pertinent***

*Les principes applicables*

310. Selon une jurisprudence constante de la Cour de justice, la position dominante visée par l'article 102 du TFUE concerne une situation de puissance économique détenue par une entreprise qui lui donne le pouvoir de faire obstacle au maintien d'une concurrence effective sur le marché en cause, en lui fournissant la possibilité de comportements indépendants, dans une mesure appréciable vis-à-vis de ses concurrents, de ses clients, et finalement des consommateurs (arrêts du 13 février 1979, Hoffman-La Roche/Commission, 85/76, Rec. p. 461, point 38, et du 6 décembre 2012, AstraZeneca e.a./Commission, C-457/10 P, non encore publié au Recueil, point 175).
311. Dans son rapport annuel pour l'année 2010, l'Autorité de la concurrence a rappelé que « la jurisprudence tant interne que communautaire, définit la position dominante comme étant la situation dans laquelle une entreprise est susceptible de s'abstraire des conditions du marché et d'agir à peu près librement sans tenir compte du comportement et de la réaction de ses concurrents. Une telle position peut résulter de différents facteurs caractérisant le marché lui-même ou l'entreprise, comme la détention, soit

*d'un monopole légal ou de fait sur une activité, soit de parts de marché substantielles. Une telle position peut aussi résulter de l'appartenance à un groupe de grande envergure, de la faiblesse des concurrents, de la détention d'une avance technologique ou d'un savoir-faire spécifique »<sup>153</sup>.*

312. L'appréciation de la position dominante d'une entreprise s'effectue donc à partir d'un faisceau de critères qui prend en compte des données d'ordre structurel comme les parts de marché de l'entreprise et celles de ses principaux concurrents, mais aussi des éléments qui sont de nature à donner un avantage concurrentiel à l'entreprise concernée comme l'appartenance à un groupe puissant ou la détention d'une avance technologique.
313. En ce qui concerne les facteurs structurels, l'Autorité a rappelé à plusieurs reprises que la détention d'un monopole, de droit ou de fait, suffit à établir la position dominante de son titulaire (voir, notamment, les décisions n° 10-D-14 du 16 avril 2010 relative à des pratiques mises en œuvre dans le secteur de la valorisation électrique du biogaz et n° 10-D-34 du 9 décembre 2010 relative à des pratiques mises en œuvre dans le secteur de la gestion des droits d'auteurs d'œuvres audiovisuelles).
314. S'agissant du pouvoir de marché de l'entreprise, en dehors de toute situation de monopole, l'Autorité a souligné, dans son rapport annuel pour l'année 2010, que, « [d]une manière générale, l'examen des parts de marché constitue un paramètre essentiel dans l'appréciation de la dominance éventuelle d'une entreprise sur son marché. [...] Il ressort de la jurisprudence des juridictions communautaires et nationales que des parts de marché extrêmement importantes constituent par elles-mêmes, et sauf circonstances exceptionnelles, la preuve de l'existence d'une position dominante »<sup>154</sup>.
315. La Cour de justice considère en effet que la possession, dans la durée, d'une part de marché extrêmement importante constitue, sauf circonstances exceptionnelles, la preuve de l'existence d'une position dominante, et que tel est le cas d'une part de marché de plus de 50 % (arrêts Hoffmann-La Roche/Commission, précité, point 41, du 3 juillet 1991, Akzo/Commission, C-62/86, Rec. p. I-3359, point 60, et AstraZeneca e.a./Commission, précité, point 176).
316. Cependant, comme l'a souligné l'Autorité à plusieurs reprises, l'analyse de la position dominante d'une entreprise ne saurait toujours se limiter à un examen des parts de marché. D'autres facteurs peuvent être pris en compte, en particulier lorsque l'importance de la part de marché détenue par l'entreprise ne suffit pas à elle seule à caractériser la position dominante d'une entreprise sur le marché. Il pourra ainsi être tenu compte du rapport entre les parts de marché détenues par l'entreprise concernée et par ses concurrents, de l'intensité de la concurrence et des barrières à l'entrée sur le marché concerné ou encore des caractéristiques propres à l'entreprise en cause (leadership sur le marché, image de marque, puissance financière (voir, à cet égard, les décisions n° 10-D-32 et n° 10-D-02, précitées).

---

<sup>153</sup> Rapport annuel 2010, page 239.

<sup>154</sup> Rapport annuel 2010, page 239.

## *Appréciation en l'espèce*

### ◆ La part de marché de Sanofi-Aventis

317. Il convient de distinguer deux périodes pour apprécier la position de Sanofi-Aventis sur le marché concerné au moment des faits qui lui sont reprochés : d'une part, la période qui précède l'entrée des génériques et, d'autre part, celle qui débute à compter de leur commercialisation.
318. En ce qui concerne la première période, il y a lieu de rappeler que Sanofi-Aventis est détentrice des brevets relatifs au médicament Plavix® et était, en vertu des accords conclus avec BMS, exclusivement en charge de la distribution de ce produit en France<sup>155</sup>.
319. Comme indiqué dans le tableau des génériques de Plavix® fourni par l'Afssaps reproduit au paragraphe 39 ci-dessus, le premier générique commercialisé était Clopidogrel Winthrop®, produit par Sanofi-Aventis, et mis sur le marché le 5 octobre 2009. Le premier générique concurrent a, quant à lui, été commercialisé le 7 octobre 2009.
320. Jusqu'à cette date, Sanofi-Aventis jouissait donc d'un monopole et, par conséquent, d'une position dominante sur le marché français du clopidogrel commercialisé en ville, ce qu'elle ne conteste d'ailleurs pas.
321. En ce qui concerne la seconde période, qui a débuté à compter du 7 octobre 2009, l'Autorité relève que, bien que Sanofi-Aventis ait dû faire progressivement face à la concurrence de nombreux laboratoires génériqueurs – 19 au total –, elle n'en a pas moins conservé une position prépondérante sur le marché français du clopidogrel commercialisé en ville.
322. En effet, sur la base des données fournies par Sanofi-Aventis, BMS et la CNAMTS<sup>156</sup>, il apparaît que, entre le mois de janvier 2010 et le mois d'août 2011, la part de marché en volume cumulée de Plavix® et de Clopidogrel Winthrop® sur le marché français du clopidogrel en ville est demeurée constamment supérieure à 50 %.
323. Plus précisément, les informations fournies par Sanofi-Aventis montrent que, au cours de cette période, la part de marché de Plavix® était en moyenne de 38 % et celle de Clopidogrel Winthrop® de 21,18 %, soit une part de marché en volume cumulée supérieure à 59 %. Ces informations sont cohérentes avec celles fournies par BMS et la CNAMTS. En comparaison, les deux concurrents les plus importants, Mylan et Biogaran, disposaient chacun, en août 2011, d'une part de marché en volume inférieur à 12 %<sup>157</sup>, soit environ cinq fois moins élevée que celle de Sanofi-Aventis. Les autres laboratoires présentaient tous une part de marché inférieure à 5 %.
324. Par ailleurs, sur la base de ces mêmes informations fournies par Sanofi-Aventis, la part de marché, en valeur cette fois, de Plavix® au mois d'août 2011 était de 60,1 %, tandis que celle de Clopidogrel Winthrop® était de 10,8 %, soit une part de marché cumulée de 70,9 %.

---

<sup>155</sup> Le 3 octobre 2012, les groupes Sanofi et BMS ont décidé de mettre fin, à compter du 1er janvier 2013, à leur alliance mondiale (à l'exception des Etats-Unis et de Porto-Rico) dans le cadre de laquelle Plavix® a été commercialisé. Désormais, Sanofi exerce un contrôle exclusif sur Plavix® et sur sa commercialisation (cotes 14658 à 14661, 09/0117 F).

<sup>156</sup> Cotes 9055, 8821, 8806 et 8807 (09/0117 F).

<sup>157</sup> Cotes 8802 et 8803 (09/0117 F). Calcul effectué sur la base de l'addition de l'ensemble des volumes de vente de clopidogrel enregistrés au mois d'août 2011, princeps compris.

325. Ainsi, malgré l'expiration du brevet protégeant Plavix® et l'entrée subséquente de nombreux laboratoires génériqueurs sur le marché français du clopidogrel commercialisé en ville, Sanofi-Aventis est parvenue à maintenir sa part de marché, tant en volume qu'en valeur, bien au-delà de 50 %.
326. Certes, ainsi que Sanofi-Aventis le fait observer, les pertes de parts de marché qu'elle a subies immédiatement après l'entrée des premiers génériques de Plavix® sur le marché ont été relativement rapides et importantes.
327. Toutefois, ces pertes ne sauraient remettre en cause la constatation de l'Autorité selon laquelle la structure du marché à l'époque des faits se caractérisait par un opérateur très puissant ainsi que par une asymétrie et une atomisation très forte de la concurrence. En effet, l'ouverture d'un marché à la concurrence du fait notamment de l'expiration du brevet protégeant un médicament princeps se traduit habituellement par une baisse de la part de marché de l'opérateur qui se trouvait jusqu'alors en situation de monopole, sans pour autant que cela mette fin à sa position dominante.
328. En outre, comme l'a rappelé le juge de l'Union, la baisse de parts de marché au cours de la période concernée par une pratique anticoncurrentielle n'exclut pas l'existence d'une position dominante, la réduction de parts de marché encore très importantes ne pouvant constituer, en elle-même, la preuve de l'absence de position dominante (voir notamment, en ce sens, l'arrêt du Tribunal de première instance des Communautés européennes du 30 janvier 2007, France Télécom/Commission, T-340/03, Rec. p. II-107, point 104).
329. De même, ainsi que l'Autorité l'a souligné dans sa décision n° 04-D-70 du 16 décembre 2004 relative à des pratiques mises en œuvre dans le secteur des pompes funèbres de la région de Saint-Germain-en-Laye, une société en position dominante confrontée à une concurrence effective peut être considérée comme maintenant sa position dominante si, tout en subissant une baisse progressive de ses parts de marché, elle conserve une part de marché très supérieure à celles de ses premiers concurrents. Cette situation est, au demeurant, la règle dans les secteurs anciennement en monopole qui s'ouvrent à la concurrence.
330. Or, ainsi que cela a été rappelé ci-dessus, la part de marché détenue par Sanofi-Aventis après l'entrée des génériques sur le marché concerné est demeurée substantielle, puisque, à tout le moins de janvier 2010 jusqu'au mois d'août 2011, elle était proche de 60 % et près de cinq fois supérieures à celle de son premier concurrent. Il résulte de ce qui précède que Sanofi-Aventis a conservé sa position dominante après l'ouverture du marché français du clopidogrel commercialisé en ville.

◆ Les autres facteurs d'appréciation

331. Au-delà des éléments relatifs à la part de marché détenue par Sanofi-Aventis, il convient de prendre en compte d'autres facteurs qui viennent conforter la position dominante de Sanofi-Aventis sur le marché français du clopidogrel commercialisé en ville.
332. En premier lieu, le groupe Sanofi est l'un des plus importants groupes pharmaceutiques dans le monde et le premier en France. Il réalise au niveau mondial un chiffre d'affaires de plus de 29 milliards d'euros. Comme l'indiquait M. Serge L..., le président du conseil d'administration de Sanofi<sup>158</sup>, dans un message inséré dans le rapport annuel

---

<sup>158</sup> Document de référence 2010 de Sanofi-Aventis, pages 11 et 19.

2010, le groupe « *est par son histoire, sa dimension et ses choix, au premier rang des laboratoires pharmaceutiques mondiaux* »<sup>159</sup>.

333. Sanofi consacre 4,5 milliards d'euros par an à la recherche et au développement, notamment de nouveaux médicaments dans quelques domaines d'expertise : thromboses, maladies cardiovasculaires et diabète, cancer ou encore vaccins.
334. En France, la filiale du groupe, Sanofi-Aventis, est le leader de l'industrie pharmaceutique et a réalisé en 2010 un chiffre d'affaires de 2,7 milliards d'euros alors que ses deux principaux concurrents sur la molécule de clopidogrel, soit Mylan et Biogaran, ont réalisé respectivement des chiffres d'affaires en France de 797 millions d'euros (2010) et de 534 millions d'euros (2009-2010).
335. Il s'ensuit que Sanofi-Aventis jouit d'une situation de laboratoire de référence sur le marché français, en particulier pour les maladies cardiovasculaires, et qu'elle s'appuie sur un groupe de notoriété mondiale avec des ressources financières conséquentes.
336. En deuxième lieu, ainsi que cela a été indiqué à plusieurs reprises, Sanofi-Aventis est le laboratoire pharmaceutique détenteur du brevet de Plavix® et commercialise ce produit depuis 1999 en France. Comme le souligne abondamment Sanofi-Aventis dans sa stratégie de communication, Plavix® bénéficie d'un retour d'expérience sur une dizaine d'années lui permettant de faire valoir que son produit est largement éprouvé et qu'il peut être considéré comme sûr. Sanofi-Aventis jouit donc d'une notoriété et d'un prestige incomparables sur le marché français du clopidogrel commercialisé en ville.
337. En troisième lieu, Sanofi-Aventis dispose d'un réseau très important de visiteurs médicaux dédiés à la visite des médecins. Or, les laboratoires génériqueurs ne disposent pas de telles forces commerciales<sup>160</sup>. Cela s'explique par le fait que les médecins ne prescrivent pas de médicaments génériques (uniquement les molécules ou les princeps) et n'ont donc aucune influence sur la marque de générique qui sera délivrée au patient par les pharmaciens. Il est donc parfaitement inutile pour les laboratoires génériqueurs de développer un réseau de délégués médicaux. Sanofi-Aventis bénéficie par conséquent d'une présence permanente auprès des prescripteurs, qui est très difficile à répliquer pour ses concurrents contrairement à ce qu'elle prétend dans ses observations au rapport.
338. L'ensemble de ces éléments permet de conforter l'analyse de la situation concurrentielle du marché français du clopidogrel commercialisé en ville au moment des faits en cause effectuée à partir des parts de marché de Sanofi-Aventis et de ses concurrents. Sanofi-Aventis tente cependant de remettre en cause ces conclusions en faisant valoir les arguments suivants.
339. S'agissant, tout d'abord, de l'affirmation de Sanofi-Aventis tirée de l'absence de marge de manœuvre pour fixer ou modifier ses prix, compte tenu du système de réglementation des prix des médicaments délivrés en ville, il convient de rappeler que cela n'empêche pas les laboratoires pharmaceutiques de se livrer une concurrence effective au travers d'autres paramètres de concurrence, tels que les actions de promotion ou encore le développement des relations commerciales avec les pharmaciens ou les grossistes-répartiteurs.
340. Quant à l'allégation de Sanofi-Aventis selon laquelle elle n'a aucun contrôle sur le volume de ses ventes, outre qu'elle est sans incidence sur le constat de position

---

<sup>159</sup> Site Internet du groupe Sanofi.com.

<sup>160</sup> Voir par exemple cotes 746 et 3219 (09/0117 F).

dominante qui précède, il convient de constater qu'elle est à relativiser fortement au vu d'un certain nombre de rapports qui soulignent au contraire l'influence des actions de promotion des laboratoires sur les prescriptions de médicaments. Ainsi, dans son rapport de septembre 2007, intitulé « *L'information des médecins généralistes sur le médicament* », l'Inspection générale des Affaires sociales a inclus une annexe intitulée « *Les modalités d'influence sur les comportements thérapeutiques et les prescriptions* », qui contenait la conclusion suivante :

*« Au total, de l'ensemble de ces études, on retiendra, même si chaque marché a des spécificités, que la promotion a une influence certaine sur les prescriptions. La promotion a un effet d'expansion global du marché, mais constitue pour une grande part un outil de concurrence entre les firmes pour acquérir des parts de marché. La promotion exerce son influence par l'information qu'elle véhicule, mais pèse également sur les prescriptions à travers une action sur les conditions de choix du médecin (mémorisation, qualité des relations...). »*<sup>161</sup>

341. Ainsi, contrairement à ce que prétend Sanofi-Aventis, les laboratoires pharmaceutiques peuvent adopter des actions destinées à augmenter leurs ventes, notamment au travers de la promotion et de la visite médicale. Ces actions constituent un élément important de la concurrence entre laboratoires.

#### ***Conclusion sur la position dominante de Sanofi-Aventis***

342. Il ressort de l'ensemble de ce qui précède que, au moment des faits qui lui sont reprochés, Sanofi-Aventis disposait d'un pouvoir de marché sans commune mesure avec celui des autres acteurs sur le marché français du clopidogrel commercialisé en ville : l'entreprise jouissait donc bien d'une position dominante sur ce dernier.

#### **b) Sur le grief**

343. Sanofi-Aventis s'est vu notifier un grief d'abus de position dominante sur le marché français du clopidogrel commercialisé en ville au motif qu'elle s'est livrée, entre le mois de mai 2009 et le mois de janvier 2010, par voie de presse et au travers du réseau de visiteurs médicaux et de délégués pharmaceutiques du groupe, à une pratique de dénigrement des médicaments génériques de Plavix® (hors l'auto-générique, Clopidogrel Winthrop®) auprès des professionnels de la santé, ayant eu pour objet et pour effet de limiter l'accès au marché de ces génériques concurrents.

#### ***Observations liminaires***

344. Avant d'examiner la pratique qui est reprochée à Sanofi-Aventis, il convient de rappeler le contexte dans lequel celle-ci a été mise en œuvre et notamment la prudence, voire l'aversion au risque des médecins et des pharmaciens, qui interviennent dans un secteur tout à fait particulier au regard de ses enjeux humains – la santé des patients et, dans les situations les plus graves, leur survie même dépendent de l'efficacité et de l'innocuité des médicaments qui leur sont prescrits et délivrés –, mais également économiques et financiers.
345. Cela implique d'évoquer préalablement le niveau de connaissance et d'information des professionnels de la santé sur les médicaments et sur le cadre juridique applicable en

---

<sup>161</sup> Cote 2393 (09/0117 F).

matière de spécialités génériques ainsi que le rôle des laboratoires pharmaceutiques à cet égard.

*Des connaissances insuffisantes en matière de pharmacologie*

346. Les médecins prescripteurs peuvent désigner un médicament par sa dénomination commune internationale, ce qui revient à prescrire indifféremment le princeps ou le générique. En France, cette pratique est très minoritaire, voire exceptionnelle. Les médicaments sont en effet, le plus souvent, prescrits sous la dénomination commerciale du princeps.
347. En outre, il apparaît que les médecins ne disposent pas toujours des connaissances précises et complètes sur tous les médicaments disponibles. Dans un avis n° 99-A-05 du 17 février 1999<sup>162</sup>, le Conseil de la concurrence avait ainsi relevé que les médecins prescripteurs ne connaissent en moyenne qu'une centaine de médicaments, ceux d'usage le plus courant et ceux pour lesquels ils ont été démarchés le plus récemment par les entreprises pharmaceutiques.
348. Plus récemment, la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale a souligné, dans son rapport d'information du 22 juin 2011 établi dans le cadre de l'affaire du Mediator<sup>163</sup>, que cette affaire démontrait que « *la pharmacologie n'était pas une discipline à laquelle les médecins accordaient suffisamment d'attention* ». Elle a également fait observer que « *la qualité de la formation médicale initiale en France, pour ce qui est de l'apprentissage clinique, n'est pas contestée. Mais elle ne laisse pas suffisamment de place aux questions thérapeutiques et à la pharmacologie. En comparaison de la plupart des pays développés, l'enseignement de celle-ci en France est très insuffisant au cours des études médicales et presque inexistant dans le cadre de la formation médicale continue* »<sup>164</sup>.
349. Le ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé a, quant à lui, indiqué lors d'une conférence de presse relative à la réforme du médicament en date du 23 juin 2011 qu'il fallait renforcer la connaissance des professionnels de la santé en matière de médicament et de pharmacovigilance, tant en formation initiale qu'en formation continue<sup>165</sup>.

---

<sup>162</sup> Avis n° 99-A-05 du 17 février 1999 concernant un projet de décret en Conseil d'Etat relatif aux conventions entre le Comité économique du médicament et les entreprises exploitant des médicaments, à l'inscription des médicaments sur les listes prévues aux articles L. 162-17 du code de la santé publique, à la fixation de leurs prix et modifiant le code de la sécurité sociale.

<sup>163</sup> Cotes 11921 à 11923 (09/0117 F).

<sup>164</sup> A l'appui de ses conclusions, la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale cite notamment un rapport d'information du Sénat n° 382 du 8 juin 2006 sur les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments, dans lequel il est indiqué qu'en France « *l'enseignement de la pharmacologie dans les études de médecine est aujourd'hui le plus court d'Europe* » (cote 11922 – 09/0117 F). Elle précise ensuite que, depuis ce rapport, la situation s'est encore dégradée : « *l'enseignement a été déplacé pour une large part en première année et deuxième année des études médicales où il a bien davantage un rôle d'initiation à la connaissance du médicament que d'enseignement de la pharmacologie. On ne le trouve quasiment plus dans le deuxième cycle des études de santé. Les modules d'usage rationnel du médicament, les modules transversaux sur le médicament, le séminaire iatrogénie constituent des options ou même ont disparu des facultés* ».

<sup>165</sup> Le texte de son discours est disponible en ligne à l'adresse suivante : <http://www.sante.gouv.fr/intervention-de-xavier-bertrand-ministre-du-travail-de-l-emploi-et-de-la-sante-conference-de-presse-sur-la-reforme-du-medicament.html>

*Une maîtrise imparfaite du cadre juridique réglementant les spécialités génériques*

350. Il apparaît, ensuite, que les professionnels de la santé ne maîtrisent que très imparfaitement les procédures de délivrance des autorisations de mise sur le marché des spécialités génériques<sup>166</sup>, les questions relatives aux droits de propriété intellectuelle (en particulier la portée de la protection d'un brevet dont bénéficie un médicament princeps) ainsi que le cadre juridique réglementant la substitution des spécialités de référence par les spécialités génériques. La Fédération des Syndicats pharmaceutiques de France évoque à ce sujet un « *maquis d'information* » dans lequel les pharmaciens doivent se retrouver<sup>167</sup>.
351. Or, en l'absence d'une maîtrise précise du cadre juridique applicable et d'une connaissance pharmacologique d'ensemble, il leur est impossible, et en tout cas très difficile, de se déterminer de manière autonome sur la question de savoir si des différences de sels et d'indications des génériques concurrents de Plavix® ont ou non un impact sur la bioéquivalence et la substituabilité de ces derniers pour la totalité des pathologies traitées par Plavix®. L'Autorité rappelle à cet égard que, dès lors qu'une spécialité générique est inscrite au répertoire des génériques, aucune disposition légale ou réglementaire n'empêche sa délivrance par substitution à la spécialité de référence quand bien même la spécialité générique ne présenterait pas toutes les indications de cette dernière<sup>168</sup>. La seule et unique conséquence de cette absence d'indication(s) est l'absence de celle(s)-ci sur la notice de la spécialité générique.

*Le rôle central de la visite médicale*

352. La visite médicale constitue, pour les médecins, une source majeure d'information sur les médicaments, en raison de son accessibilité, de sa gratuité et de son interactivité.
353. Un rapport de l'Inspection générale des Affaires sociales (IGAS) de septembre 2007, intitulé « *L'information des médecins généralistes sur le médicament* », apporte à cet égard un éclairage particulièrement complet et pertinent<sup>169</sup>. L'IGAS y étudie notamment le comportement et les attentes des médecins en matière d'information sur les médicaments.
354. Il ressort de ce rapport que les médecins considèrent que l'information est abondante et aisément disponible, mais difficile à organiser et à hiérarchiser. Ils sont donc à la recherche d'une information « *synthétisée, condensée et vérifiée* »<sup>170</sup>. Or, les informations véhiculées par les visiteurs médicaux peuvent être valorisées par les médecins, car elles se révèlent « *très pratiques, immédiatement utilisables par les*

---

<sup>166</sup> Cotes 830 et 2618 (09/0117 F).

<sup>167</sup> Cote 1541 (09/0118 M).

<sup>168</sup> Voir à cet égard la réponse de l'AFASSAPS à une demande d'information, cote 1456 (09/0118 M) ainsi que l'arrêt du Conseil d'Etat du 23 juillet 2003, n° 246716 dans lequel il a été jugé que « *l'identité d'indications thérapeutiques n'étant pas au nombre des conditions d'identification des spécialités génériques, les pharmaciens sont légalement habilités, eu égard à l'identité de la composition des spécialités, à substituer une spécialité générique à une spécialité de référence, y compris lorsque les autorisations de mise sur le marché des deux spécialités ne visent pas les mêmes indications thérapeutiques* ».

<sup>169</sup> Cotes 2292 à 2543 (09/0117 F).

<sup>170</sup> Cote 2377 (09/0117 F).

*professionnels* »<sup>171</sup>. Elles présentent aussi l'intérêt d'être à la fois actuelles et actualisées.

355. Ainsi, même si les médecins expriment généralement une certaine défiance vis-à-vis de la visite médicale dont ils sous-estiment l'impact sur leurs pratiques de prescription<sup>172</sup>, ils la jugent néanmoins comme étant « *une source d'information majeure, en particulier sur les nouveaux médicaments mis sur le marché* ».
356. Il ressort également d'une étude Cessim/Cegedim de 2011, fournie par Sanofi-Aventis elle-même, qu'environ 39 % des médecins déclarent utiliser « *beaucoup* » ou « *assez* » la visite médicale pour l'information professionnelle et que 50 % des médecins déclarent l'utiliser « *beaucoup* » ou « *assez* » pour l'actualisation des connaissances.
357. Parmi les canaux d'information disponibles<sup>173</sup>, la visite médicale joue par conséquent un rôle important auprès des médecins prescripteurs. Elle impose à ceux qui disposent de l'information, en l'occurrence les visiteurs médicaux, de la partager de façon absolument objective, complète et fiable. Une telle conclusion vaut également pour les informations qui sont délivrées par les délégués pharmaceutiques aux pharmaciens d'officine.

#### *L'aversion au risque des professionnels de la santé*

358. Par ailleurs, dans un contexte marqué par une certaine judiciarisation des questions de santé, tant les médecins que les pharmaciens souhaitent se prémunir contre le risque de voir leur responsabilité civile ou pénale engagée au motif que leurs prescriptions ou la délivrance de médicaments et plus particulièrement de spécialités génériques pourraient contrevenir à des brevets ou certificats complémentaires actifs ou se révéler dangereuses pour la santé des patients<sup>174</sup>. Ces craintes sont susceptibles de les conduire à adopter un comportement à tout le moins prudent vis-à-vis des spécialités génériques, dont ils ne maîtrisent qu'imparfaitement le cadre juridique applicable et les implications notamment en termes de bioéquivalence et de substituabilité, ainsi que cela a été rappelé ci-dessus.
359. La pratique qui est reprochée à Sanofi-Aventis est donc intervenue dans un contexte particulièrement sensible, marqué par un niveau d'information imparfait du public visé et par une très grande aversion au risque des professionnels de la santé. C'est dans ce contexte qu'elle doit être analysée.
360. S'il n'appartient pas aux laboratoires pharmaceutiques de faire évoluer les mentalités ou l'attitude des prescripteurs, et plus généralement de contribuer au développement des médicaments génériques produits par des opérateurs concurrents, il leur incombe en revanche de ne pas instrumentaliser la prudence ou les craintes des médecins et des pharmaciens, notamment après la délivrance des AMM, par des comportements dont l'objet ou l'effet consisterait à jeter le doute ou à susciter l'inquiétude, sans raison objective, sur ces médicaments génériques et à conforter la position de leurs propres produits (princeps ou auto-génériques) par des moyens autres que ceux relevant de la concurrence par les mérites.

---

<sup>171</sup> Cote 2382 (09/0117 F).

<sup>172</sup> Cote 2384 (09/0117 F).

<sup>173</sup> Les autres sources d'information des médecins sont le Vidal, l'AFSSAPS (aujourd'hui l'ANSM), la Haute autorité de santé, la formation médicale continue, Internet et la presse spécialisée.

<sup>174</sup> Cote 1538 (09/0118 M).

***Une pratique de dénigrement peut être constitutive d'un abus de position dominante***

361. Il résulte d'une jurisprudence constante de la Cour de justice que la notion d'« exploitation abusive » est une notion objective qui vise les comportements d'une entreprise en position dominante qui sont de nature à influencer la structure d'un marché où, à la suite précisément de la présence de l'entreprise en question, le degré de concurrence est déjà affaibli et qui ont pour effet de faire obstacle, par le recours à des moyens différents de ceux qui gouvernent une compétition normale des produits ou des services sur la base de prestations des opérateurs économiques, au maintien d'une concurrence existant encore sur le marché ou au développement de cette concurrence (arrêts Hoffman-La Roche, précité, point 91, Akzo/Commission, précité, point 69, et du 17 février 2011, TeliaSonera Sverige, C-52/09, Rec. p. I-527, point 27).
362. Plus précisément et ainsi que l'a relevé la Cour de justice dans son arrêt AstraZeneca e.a./Commission, précité, si « l'élaboration par une entreprise, même en position dominante, d'une stratégie ayant pour objet de minimiser l'érosion de ses ventes et d'être en mesure de faire face à la concurrence des produits génériques est légitime et relève du jeu normal de la concurrence », il convient de veiller à ce que, pour autant, « le comportement envisagé ne s'écarte pas des pratiques relevant d'une concurrence par les mérites, de nature à profiter aux consommateurs » (point 129).
363. Il s'ensuit que l'article 102 TFUE interdit à une entreprise en position dominante de renforcer sa position en recourant à des moyens autres que ceux qui relèvent d'une concurrence par les mérites et lui impose au contraire une responsabilité particulière de ne pas porter atteinte par son comportement à une concurrence effective et non faussée sur le marché intérieur de l'Union (arrêts de la Cour de justice du 9 novembre 1983, Michelin/Commission, 322/81, Rec. p. 3461, point 57, et du 2 avril 2009, France Télécom/Commission, C-202/07 P, Rec. p. I-2369, point 105).
364. Dans sa décision n° 07-D-33 du 15 octobre 2007 relative à des pratiques mises en œuvre par la société France Télécom dans le secteur de l'accès à Internet à haut débit, le Conseil de la concurrence a également rappelé que la concurrence suppose un certain degré de rivalité et de compétition entre les acteurs d'un marché, mais que cette lutte pour la conquête de la clientèle n'autorise pas tous les comportements, surtout de la part d'une entreprise qui, détenant une position dominante sur un marché, encourt une responsabilité particulière. Il a ensuite précisé que le dénigrement figure parmi les actes qui peuvent être regardés comme abusifs (paragraphe 77).
365. Selon une pratique décisionnelle constante de l'Autorité, un tel comportement consiste à jeter publiquement le discrédit sur une personne, un produit ou un service identifié. Il se distingue de la critique dans la mesure où il émane d'un acteur économique qui cherche à bénéficier d'un avantage concurrentiel en pénalisant son compétiteur.
366. Tout dénigrement mis en œuvre par une entreprise en position dominante, s'il peut relever de la concurrence déloyale et engager la responsabilité de l'entreprise vis-à-vis de ses concurrents, n'est pas nécessairement constitutif d'un abus sanctionné au titre de l'article L. 420-2 du code de commerce et de l'article 102 TFUE. Pour qu'un dénigrement puisse être qualifié d'abus de position dominante, il convient que soit établi un lien entre la domination de l'entreprise et la pratique de dénigrement (décision de l'Autorité n° 09-D-14 du 25 mars 2009 relative à des pratiques mises en œuvre dans le secteur de la fourniture de l'électricité, paragraphes 57 et 58, confirmée par l'arrêt de la cour d'appel de Paris du 23 mars 2010 ; voir également la décision n° 10-D-32 du 16

novembre 2010 relative à des pratiques dans le secteur de la télévision payante, paragraphe 305).

367. Pour apprécier l'existence d'une pratique de dénigrement, l'Autorité s'attache tout d'abord à vérifier si le discours commercial tenu par l'entreprise en position dominante relève de constatations objectives ou s'il procède d'assertions non vérifiées (voir, en ce sens, la décision n° 07-D-33, précitée, paragraphe 81).
368. Puis, afin de déterminer si le discours commercial de l'entreprise dominante est de nature à influencer la structure du marché, l'Autorité examine les effets attendus ou réels de ce discours auprès des partenaires commerciaux ou de la clientèle potentielle de ses concurrents (décision n° 10-D-32, précitée, paragraphe 307). Il n'est en effet pas nécessaire de démontrer que le comportement de l'entreprise en position dominante a eu un effet anticoncurrentiel concret sur le marché concerné pour pouvoir le qualifier d'abusif. Il suffit de démontrer qu'il tend à restreindre la concurrence ou, en d'autres termes, qu'il est de nature à avoir un tel effet (arrêts *TeliaSonera*, précité, point 64, et *AstraZeneca/Commission*, précité, point 112).
369. Enfin, au nombre des éléments que l'Autorité retient pour établir l'existence d'un lien entre la domination de l'entreprise en cause et la pratique de dénigrement figurent la notoriété de cette entreprise et la confiance que lui accordent les acteurs du marché qui sont de nature à renforcer significativement l'impact du discours développé par celle-ci. Dans sa décision n° 07-D-33, précitée, l'Autorité a ainsi pris en considération le fait que l'entreprise dominante mise en cause « *bénéficiait aux yeux du grand public de la réputation et de la notoriété d'un ancien monopole gérant un service public* » (paragraphe 79).
370. Le Conseil, puis l'Autorité ont déjà recherché si des comportements mis en œuvre par des laboratoires pharmaceutiques producteurs de princeps pouvaient être susceptibles d'être qualifiés de pratiques de dénigrement à l'encontre de génériques commercialisés par des laboratoires concurrents.
371. Ainsi, le Conseil de la concurrence, dans sa décision n° 07-MC-06 du 11 décembre 2007 relative à une demande de mesures conservatoires présentée par la société Arrow Génériques (confirmée par la cour d'appel de Paris, arrêt du 5 février 2008, *Société Schering Plough*, et sur pourvoi par la Cour de cassation, arrêt du 13 janvier 2009, *Arrow Génériques*, n° 08-12.510) a relevé que le dénigrement en cause ne s'appuyait pas sur des constatations avérées, c'est-à-dire sur des défauts observés à la suite de la commercialisation du générique, mais sur des effets prétendument néfastes dus notamment à l'un des excipients utilisés, sans que ces effets aient été à aucun moment constatés, ou sur une moindre efficacité du générique, sans que celle-ci ait été établie.
372. Dans sa décision n° 09-D-28 du 31 juillet 2009 relative à des pratiques de Janssen-Cilag France dans le secteur pharmaceutique, par laquelle l'Autorité a rejeté la demande de mesures conservatoires formée par la société Ratiopharm mais a considéré qu'il y avait lieu de poursuivre l'instruction de l'affaire au fond, étaient également en cause des pratiques de dénigrement qui consistaient en un discours tenu par un laboratoire de princeps à l'encontre du générique commercialisé par un laboratoire concurrent au cours de campagnes d'information effectuées auprès des professionnels de la santé, notamment des pharmaciens d'officine, et centré essentiellement sur les risques que présenterait la substitution du princeps par le générique, en s'appuyant sur une interprétation ambiguë d'une mise en garde de l'Afssaps à cet égard.

373. Il ressort de ce qui précède que, s'il est parfaitement loisible à un laboratoire pharmaceutique de mettre en évidence les qualités objectives d'un produit, le fait de mettre en évidence non pas seulement des qualités, mais des différences qui, dans le contexte du discours tenu et des conditions dans lesquelles il est entendu, ne peuvent se comprendre que comme des différences substantielles, de nature à soulever un doute objectif sur les qualités des spécialités génériques concurrentes, peut témoigner d'une volonté d'induire le praticien en erreur et être constitutif d'un abus de position dominante.

#### *Sur le standard de preuve*

##### ◆ Arguments de Sanofi-Aventis

374. Sanofi-Aventis considère que le standard de preuve en matière de dénigrement n'est pas atteint. Elle reproche ainsi aux services d'instruction de l'Autorité de s'être fondés, d'une part, sur des documents internes destinés aux visiteurs médicaux et aux délégués pharmaceutiques ainsi que sur des interventions publiques qui ne contiennent aucun message critique explicite et, d'autre part, sur des témoignages recueillis notamment auprès des professionnels de la santé qui ne peuvent être utilisés pour établir l'existence de la pratique qui lui est reprochée.

##### ◆ Appréciation de l'Autorité

375. Ainsi que cela a été relevé à titre liminaire, les professionnels de la santé ont une attitude prudente vis-à-vis des médicaments et tendent à privilégier ceux qu'ils connaissent. Il existe en effet à l'égard de ces produits une rigidité au changement relativement forte de la part des médecins prescripteurs et des pharmaciens ainsi qu'une certaine méfiance vis-à-vis de la nouveauté qui ne peut être surmontée que par une information précise et objective.
376. Dès lors, la diffusion d'une information négative, voire l'instillation d'un doute sur les qualités intrinsèques d'un médicament peut suffire à le discréditer immédiatement auprès des professionnels de la santé. En effet, si ceux-ci s'interrogent sur son efficacité thérapeutique voire sur son innocuité, du fait de la présentation qui leur en a été faite ou des réponses qui ont été données à leurs interrogations à cet égard, ils ne prendront pas le risque de le prescrire ou de le délivrer.
377. Le dénigrement d'un médicament ne peut donc être comparé au dénigrement d'un service de téléphonie ou de télévision payante, contrairement à ce que prétend Sanofi-Aventis dans ses observations et comme cela ressort des décisions précédemment citées.
378. Ces décisions illustrent en effet que, dans ce secteur, les pratiques de dénigrement peuvent consister non pas à s'attaquer frontalement au produit concurrent en le disqualifiant au travers d'une remise en cause brutale, via des déclarations générales et publiques, mais au contraire à instiller un doute dans l'esprit de professionnels de la santé, ciblés sur la qualité ou les propriétés du médicament générique, en délivrant des informations organisées et structurées, mais incomplètes, ambiguës ou présentées de telle manière qu'elles suggèrent l'existence d'un risque à substituer ou entretiennent, pour des motifs injustifiés, une crainte ou une prévention à cet égard.
379. Dans un tel contexte, si la preuve de l'existence d'une pratique de dénigrement peut résulter de l'existence formelle de pièces se suffisant à elles-mêmes, elle peut aussi résulter d'un faisceau d'indices graves, précis et concordants, apprécié globalement et constitué par diverses pièces recueillies au cours de l'instruction, et ce alors même que

chacune des pièces prises isolément n'aurait pas un caractère suffisamment probant, ainsi le cas échéant que par le rapprochement de ces pièces avec d'autres éléments de preuve tels que les témoignages de personnes auxquelles est destiné le discours en cause.

380. Ces autres preuves ou indices peuvent eux-mêmes être de différente nature. En l'occurrence, l'Autorité reviendra, préalablement à l'examen de la pratique en cause, sur quatre types d'éléments dont l'utilisation est pour les trois premiers (témoignages de professionnels de la santé, éléments transmis par des groupements de pharmaciens et remontées de l'Afssaps) contestée par Sanofi-Aventis et pour le dernier (témoignage scientifique) revendiqué par elle.

*Sur le recours à des témoignages recueillis au cours de l'instruction*

◆ Arguments de Sanofi-Aventis

381. Sanofi-Aventis considère que les témoignages des médecins et des pharmaciens, des groupements de pharmaciens ainsi que les « remontées » de la CNAMTS ne peuvent être utilisés pour démontrer l'existence de la pratique qui lui est reprochée. Elle conteste à cet égard leur représentativité, leur cohérence et enfin leur neutralité.

◆ Le droit applicable

382. Il convient de rappeler que tous les modes de preuve (documents écrits, témoignages, aveux) sont utilisables devant l'Autorité, sous réserve du respect du principe de loyauté de la preuve (voir, à cet égard, l'arrêt de la Cour de cassation du 9 octobre 2012, Euro Power Technology, pourvoi n° 10-28.718). Sous cette réserve, la cour d'appel de Paris a quant à elle précisé, dans son arrêt du 26 janvier 2012, Beauté Prestige International e.a., que le seul critère pertinent pour apprécier la valeur probante d'une preuve réside dans sa crédibilité.
383. Des déclarations provenant de témoins directs des circonstances qu'elles rapportent ont ainsi déjà été utilisées à titre de preuve de pratiques anticoncurrentielles. Par exemple, dans la décision n° 07-MC-06, précitée, le Conseil a retenu, au stade des mesures conservatoires, une pratique susceptible en l'état de l'instruction d'être qualifiée de dénigrement dans le secteur pharmaceutique en se fondant notamment sur quatre témoignages de professionnels de la santé – chef de service d'une clinique et pharmaciens –, dont un anonyme (décision confirmée par la cour d'appel de Paris dans son arrêt du 5 février 2008, Schering-Plough, et sur pourvoi par l'arrêt de la Cour de cassation du 13 janvier 2009, Arrow Génériques).
384. Enfin, il convient de rappeler que le régime en matière de preuve devant l'Autorité de la concurrence n'implique aucun formalisme particulier. Ainsi, les éléments permettant d'identifier les déclarants suffisent pour vérifier l'exactitude de leur témoignage (voir, à cet égard, les décisions n° 09-D-28, précitée, paragraphe 65, et n° 10-D-28, du 20 septembre 2010 relative aux tarifs et aux conditions liées appliquées par les banques et les établissements financiers pour le traitement des chèques remis aux fins d'encaissement, paragraphe 196).
385. En conséquence, les témoignages recueillis auprès de professionnels de la santé peuvent être valablement utilisés pour démontrer l'existence d'une pratique anticoncurrentielle dès lors qu'ils ont été obtenus de façon loyale, qu'ils permettent d'identifier les personnes les ayant déposés, qu'ils sont crédibles et, enfin, qu'ils ont été soumis au débat contradictoire afin que les mises en cause soient en mesure de faire valoir leurs

observations, ce que Sanofi-Aventis a d'ailleurs fait à de nombreuses reprises en l'espèce.

♦ Appréciation en l'espèce

– Sur les témoignages des professionnels de la santé

386. La valeur probante des témoignages des médecins et des pharmaciens dont il est fait état aux paragraphes 147 et suivants ci-dessus est attestée par les éléments suivants.
387. Premièrement, ces témoignages ont été obtenus conformément aux articles L. 450-2 et R. 463-6 du code de commerce : le rapporteur chargé de l'affaire a procédé à des auditions qui ont donné lieu à l'établissement de procès-verbaux sur lesquels sont indiqués le nom, l'adresse et la fonction des personnes ayant été auditionnées. Il en est de même de l'ensemble des lettres et des réponses à des demandes d'informations qui contiennent des déclarations de professionnels de la santé. Ces indications apparaissent suffisantes pour identifier les auteurs des témoignages et soumettre valablement ces derniers au contradictoire.
388. Deuxièmement, l'Autorité relève que ces témoignages proviennent de personnes n'ayant aucun intérêt particulier à mettre en cause Sanofi-Aventis.
389. En ce qui concerne, d'une part, les médecins, il s'agit de membres d'une profession indépendante, soumis à un ensemble de règles déontologiques. Par ailleurs, ils ne font généralement pas l'objet de visite de la part des laboratoires génériqueurs et n'ont pas de contact avec ces derniers.
390. Sanofi-Aventis prétend toutefois que les médecins ont un intérêt financier à la délivrance des génériques en raison de l'existence des contrats d'amélioration des pratiques individuelles (ci-après les « CAPI ») mis en place par l'Assurance maladie.
391. Cette allégation n'est, compte tenu de son caractère général et abstrait, pas susceptible de mettre en cause les déclarations circonstanciées qui figurent au dossier. Elle apparaît en outre très discutable. Les CAPI visent à inciter les médecins à optimiser leurs pratiques de prescription et à participer à l'effort de contrôle des dépenses de santé. Ils concernent uniquement les relations entre les médecins et les organismes de santé. Les rémunérations supplémentaires qui en découlent sont payées uniquement par l'Assurance maladie. Ces contrats ne créent donc aucun lien d'intérêt entre les médecins et les laboratoires pharmaceutiques, de princeps ou de génériques.
392. Les CAPI incitent uniquement les médecins à prescrire des molécules qui figurent dans le répertoire des génériques, ce qui est le cas du clopidogrel. Il y a lieu de rappeler à cet égard que les médecins ne prescrivent pas de médicaments génériques, mais uniquement des molécules (ou les spécialités de référence). Les CAPI ne constituent en aucune manière une quelconque limitation à la liberté des médecins d'apposer la mention « non substituable » (ou « NS ») sur leurs ordonnances, lorsqu'ils estiment qu'une telle mention est dans l'intérêt du patient. L'argument tiré de l'existence de ces contrats n'est donc pas pertinent et doit être écarté.
393. Il ressort de ce qui précède que les médecins n'ont aucun intérêt particulier à mettre en cause Sanofi-Aventis dans le cadre de leurs témoignages.
394. En ce qui concerne, d'autre part, les pharmaciens d'officine, ceux-ci ne sont employés par aucun laboratoire pharmaceutique et sont également soumis à des règles d'indépendance et d'information impartiale des patients. En raison de leur activité, ils doivent détenir un large éventail de spécialités au sein de leur officine et sont donc

clients de la plupart des laboratoires présents sur le marché. Ainsi, même si un certain nombre de pharmaciens ont pour fournisseurs privilégiés de médicaments génériques d'autres laboratoires que Sanofi-Aventis, ils sont en tout état de cause clients de cette dernière pour ses médicaments princeps, notamment pour Plavix® qui conserve une place majeure sur le marché du clopidogrel. Partant, les pharmaciens n'ont de manière générale aucun intérêt particulier à mettre en cause Sanofi-Aventis.

395. Dans ses observations sur le rapport, Sanofi-Aventis affirme que les pharmaciens pourraient avoir intérêt à critiquer ou à surestimer le nombre de mentions « NS » au motif que ces mentions empêchent toute substitution par un générique. Mais elle n'explique pas en quoi une telle situation permettrait de remettre en cause la sincérité des pharmaciens interrogés, qui ne peuvent espérer aucun bénéfice immédiat en exagérant leur perception du nombre de mentions « NS » qu'ils rencontrent.
396. Par ailleurs, les témoignages des pharmaciens sur le nombre de mentions « NS » sont confirmés par les remontées de la CNAMTS et par une étude de l'Assurance maladie du mois de juin 2012 présentée ci-après.
397. Les arguments de Sanofi-Aventis concernant l'absence de neutralité des médecins et des pharmaciens doivent donc être écartés.
398. Troisièmement, il y a lieu de souligner que les témoignages recueillis au cours de l'instruction concernent un nombre significatif de professionnels de la santé présents sur une large partie du territoire national et présentent une forte cohérence entre eux, ce qui exclut l'éventualité d'une action isolée d'un visiteur médical ou d'un délégué pharmaceutique de Sanofi-Aventis.
399. Quatrièmement, ainsi que cela sera démontré ci-après, les témoignages des médecins et des pharmaciens sur le discours tenu par les visiteurs médicaux et les délégués pharmaceutiques de Sanofi-Aventis, notamment sur la question de la différence de sels et de l'absence d'indication SCA, sont pour la plupart cohérents avec la communication officielle de Sanofi-Aventis (par voie de presse) et corroborés par les documents internes destinés à la formation desdits visiteurs et délégués.
400. Sanofi-Aventis fait valoir à cet égard que les seuls témoignages qui peuvent être valablement retenus contre elle sont ceux provenant des professionnels de la santé qui remettent en cause la bioéquivalence et/ou la substituabilité des génériques.
401. Il suffit de rappeler que le critère pertinent pour apprécier la valeur probante d'un témoignage est sa crédibilité. Partant, tous les témoignages des médecins figurant au dossier et rapportant les propos qui leur ont été tenus par les représentants de Sanofi-Aventis peuvent être valablement utilisés à titre de preuve, et ce quelle que soit la position de ces professionnels sur la bioéquivalence et/ou la substituabilité des génériques.
402. Quant à l'argumentation de Sanofi-Aventis, fondée sur la pratique décisionnelle de l'Autorité et la jurisprudence de l'Union, selon laquelle l'ensemble de ces témoignages ne serait pas suffisamment représentatifs, univoques et cohérents, elle ne saurait être accueillie. En particulier, la circonstance que certains professionnels de la santé aient déclaré n'avoir reçu aucune visite d'un visiteur médical ou d'un délégué pharmaceutique de Sanofi-Aventis ou n'avoir entendu aucun discours sur les génériques de Plavix® n'infirme pas le fait que d'autres professionnels de la santé aient été approchés par des représentants de Sanofi-Aventis qui ont pu tenir des propos dénigrants à l'encontre des génériques concurrents.

403. Il résulte de tout ce qui précède que les témoignages des médecins et des pharmaciens figurant au dossier peuvent être pris en considération dans le cadre de l'examen du bien-fondé de la pratique anticoncurrentielle en cause.
- Sur les éléments transmis par deux groupements de pharmaciens
404. Sanofi-Aventis conteste également la neutralité des documents fournis par deux groupements de pharmaciens, Giropharm et Réseau Santé, au motif que ces groupements travaillent avec des laboratoires partenaires concurrents, Teva Santé, EG Labo, Mylan et Biogaran.
405. Sanofi-Aventis n'apporte cependant aucun élément de nature à remettre en cause la crédibilité de ces documents, en particulier deux circulaires établies par Giropharm et Réseau Santé respectivement en septembre et en novembre 2009 pour informer leurs adhérents du discours tenu par Sanofi-Aventis<sup>175</sup>. En effet, à cette époque, aucun de ces groupements ne pouvait avoir connaissance de la présente procédure engagée à l'encontre de Sanofi-Aventis. Ces deux circulaires ont donc été établies et communiquées aux adhérents de manière spontanée, en dehors de toute procédure judiciaire ou administrative, dans le but de rassurer leurs adhérents sur les génériques de Plavix® commercialisés par les laboratoires partenaires et éviter qu'ils ne s'en détournent au profit exclusif de Clopidogrel Winthrop®.
406. La circonstance que les informations ayant conduit à la rédaction de ces circulaires ne proviennent pas de plaintes ou de remontées d'adhérents, mais d'échanges informels intervenus à l'occasion de réunions entre les membres des groupements ne saurait davantage remettre en cause la crédibilité des documents ainsi transmis.
- Sur les témoignages des délégués de l'Assurance maladie et les remontées de la CNAMTS
407. L'Autorité relève tout d'abord que les délégués de l'Assurance maladie sont des agents publics soumis à des règles strictes d'exercice de leur activité n'ayant aucun lien avec l'industrie pharmaceutique. Ils n'ont donc aucun intérêt particulier à mettre en cause Sanofi-Aventis.
408. Ensuite, il convient de considérer que les remontées d'informations de la CNAMTS, même si elles sont fondées sur des témoignages directs de professionnels de la santé, dépassent la valeur probante des témoignages recueillis directement auprès de ces derniers par les services d'instruction de l'Autorité.
409. En effet, elles sont réalisées par des professionnels du secteur – les délégués de l'Assurance maladie et les praticiens conseils – qui sont à même de valider la teneur des informations qui leur sont communiquées par les médecins et les pharmaciens et d'apprécier le niveau du trouble de ces derniers face au discours tenu par les représentants de Sanofi-Aventis.
410. Enfin, comme il sera démontré ci-après, ces remontées d'information corroborent les témoignages recueillis directement auprès des professionnels de la santé par les services d'instruction de l'Autorité.
411. Sanofi-Aventis considère cependant que ces remontées d'information ne peuvent être valablement utilisées à titre de preuve. Premièrement, elle fait valoir que la CNAMTS ne reçoit aucune remontée d'information sur le nombre d'ordonnances portant la mention « non substituable (ou « NS ») et qu'elle ne contrôle pas spécifiquement les

---

<sup>175</sup> Cote 8577 (09/0117 F) pour Giropharm et cotes 8637 à 8638 (09/0117 F) pour Réseau Santé.

inscriptions « NS ». Dès lors, il serait impossible d'utiliser les remontées de la CNAMTS pour conclure à l'existence d'un nombre anormal de mentions « NS » en ce qui concerne les prescriptions médicales de clopidogrel.

412. L'absence d'outil statistique d'analyse des prescriptions ne saurait toutefois remettre en cause le fait qu'un nombre important de remontées et de déclarations concordent pour indiquer une proportion tout à fait inhabituelle de ces mentions. C'est d'ailleurs ce caractère inhabituel qui a provoqué la réaction des délégués de la CNAMTS. Si la proportion de mentions « NS » était demeurée dans la norme, il est très probable qu'aucune remontée d'information n'aurait porté sur ce point précis.
413. Deuxièmement, Sanofi-Aventis soutient que le dossier ne contient que quelques remontées d'information de la CNAMTS, « *dans seulement six des trente-deux régions françaises* »<sup>176</sup>, qui ne permettent pas de faire le moindre lien avec la pratique qui lui est reprochée.
414. L'Autorité observe à cet égard que Sanofi-Aventis effectue une lecture tronquée des fiches de visite<sup>177</sup>, du tableau de synthèse<sup>178</sup> fournies par la CNAMTS ainsi que de l'audition d'une déléguée de l'Assurance maladie.
415. Ainsi, sur les 22 régions métropolitaines ayant fait l'objet de l'enquête de la CNAMTS, les remontées d'information pertinentes figurant au dossier concernent non pas 6, mais 13 de ces régions, contrairement à ce que prétend Sanofi-Aventis.
416. En outre, si, par exemple pour la région Aquitaine, il ressort effectivement du tableau de synthèse de la CNAMTS que les médecins n'ont pas expliqué la raison des mentions « NS » pour leurs prescriptions de Plavix®, il n'en reste pas moins que ce même tableau fait état de remontées relatives à un discours sur la promotion de Clopidogrel Winthrop®, ce qui permet d'identifier aisément Sanofi-Aventis.
417. Contrairement à ce qu'affirme Sanofi-Aventis à propos de la région Languedoc-Roussillon, le tableau de synthèse ne mentionne pas qu'une seule remontée, mais deux, l'une d'un pharmacien et l'autre d'un médecin. Ce tableau indique notamment « *Discours du laboratoire sur la responsabilité du pharmacien s'il délivre autre chose que le Plavix ou l'auto-générique* »<sup>179</sup>.
418. De même, en ce qui concerne la région Champagne-Ardenne, toutes les fiches de compte rendu de visite font bien état des inquiétudes des professionnels de la santé vis-à-vis des génériques de Plavix®, conduisant notamment à une forte proportion de mentions « NS ». En outre, deux de ces fiches rapportent clairement un discours dénigrant contre les génériques de Plavix® : « *Grand débat sur le CLOPIDOGREL : pour eux pas de souci ils travaillent avec SANOFI, par contre les labos communiquent sur le sel, qui lorsqu'il est différent, modifie l'indication de la molécule. La commerciale de chez TEVA aurait dit ne pas oser vendre le CLOPIDOGREL car il n'a pas le même sel et pas les mêmes indications* » et « *Le pharmacien m'a fait part du nombre croissant de la mention non substituable sur les ordonnances de cardiologues et des médecins des alentours concernant le PLAVIX. Le pharmacien trouve anormal que les labos SANOFI fassent autant de démarchage auprès des cardios pour qu'ils ne*

---

<sup>176</sup> La France compte en réalité 27 régions, 22 en Métropole et 5 en Outre-mer.

<sup>177</sup> Cote 4106 (09/0117 F).

<sup>178</sup> Cote 2694 (09/0117 F).

<sup>179</sup> Cote 2772 (09/0117 F).

*substituent pas le PLAVIX. Du coup, les médecins généralistes sont incités à mettre non substituable non seulement pour le plavix mais aussi pour toute l'ordonnance »<sup>180</sup>.*

419. L'audition d'une déléguée de l'Assurance maladie de la CPAM du Tarn-et-Garonne est quant à elle citée de manière tronquée par Sanofi-Aventis. Lorsque cette déléguée indique « *je ne sais pas de quels laboratoires il s'agissait* », c'est en référence à une seule fiche de compte rendu de visite avec un médecin<sup>181</sup>. Par ailleurs, la même audition contient la déclaration suivante :

*« Lors de nos visites sur la délivrance des génériques en général, plusieurs pharmacies nous ont indiqué avoir des difficultés pour substituer le Plavix. C'était notamment dû à des visites de délégués qui disaient que le générique de Plavix® avait des sels différents, qu'ils n'avaient pas les mêmes indications, et que seul le générique Winthrop pouvait être substitué. Ils disaient aux pharmacies qu'en délivrant d'autres génériques ils engageaient leur responsabilité. »<sup>182</sup>*

420. La référence au « *générique Winthrop* » démontre qu'il ne peut s'agir que de Sanofi-Aventis, qui est le seul laboratoire à commercialiser ce produit. En outre, cette audition fait état de la responsabilité de délégués pharmaceutiques dans la délivrance de ce discours discréditant les génériques hors Clopidogrel Winthrop® et vantant les qualités du générique Winthrop®. Un tel discours ne peut être le fait que des délégués de Sanofi-Aventis.
421. Troisièmement, Sanofi-Aventis invoque l'existence de contradictions dans les remontées de la CNAMTS et s'appuie à cet égard sur trois autres auditions – deux auditions de déléguées de l'Assurance maladie situées dans la région Nord-Pas-de-Calais<sup>183</sup> et une audition d'un médecin-conseil de l'Essonne<sup>184</sup>. Force est cependant de constater que les éléments qu'elle invoque ne remettent pas en cause la valeur d'indice des remontées de la CNAMTS.
422. Quatrièmement, Sanofi-Aventis prétend qu'il ressort des déclarations du laboratoire Biogaran que ce sont les CPAM locales elles-mêmes qui ont donné l'instruction de ne pas substituer Plavix® pour toutes les indications.
423. L'Autorité relève à cet égard que, d'une part, les déclarations de Biogaran mentionnent uniquement « *certaines CPAM* » et, d'autre part, il ressort d'un échange de courriers électroniques, fourni par la CNAMTS pour la région Basse-Normandie<sup>185</sup> que, au mois de septembre 2009, soit au début de la campagne de communication de Sanofi-Aventis et avant la commercialisation des génériques de Plavix®, les agents des CPAM locales ont obtenu des informations à ce sujet non pas de leur hiérarchie, mais des professionnels de la santé, un pharmacien d'officine en l'occurrence, qui relayaient les propos tenus par les représentants de Sanofi-Aventis.
424. En effet, les agents des CPAM locales ne disposaient alors d'aucune autre information précise sur cette question, l'argumentaire établi par la CNAMTS ne leur ayant été distribué qu'à la fin 2009<sup>186</sup>.

---

<sup>180</sup> Cote 4106 (09/0117 F).

<sup>181</sup> Cote 9022 (09/0117 F).

<sup>182</sup> Cote 9020 (09/0117 F).

<sup>183</sup> Cotes 8434 à 8439 et 8424 à 8432 (09/0117 F).

<sup>184</sup> Cote 8598 à 8603 (09/0117 F).

<sup>185</sup> Cotes 2799 et 2800 (09/0117 F).

<sup>186</sup> Cote 2621 et 2650 à 2655 (09/0117F).

425. Les déclarations du laboratoire Biogaran ne contredisent donc pas les remontées de la CNAMTS, mais, au contraire, permettent de mesurer l'étendue de l'impact du discours développé par Sanofi-Aventis et notamment la perméabilité des différents acteurs concernés aux propos tenus par ses représentants, ainsi que le montrent les remontées d'information concernant la Basse-Normandie.
426. Cinquièmement, Sanofi-Aventis invoque le témoignage d'un représentant du Conseil national de l'Ordre des médecins ayant déclaré n'avoir reçu aucune remontée sur le discours tenu par ses visiteurs médicaux. Cette circonstance ne saurait toutefois remettre en cause les informations recueillies à cet égard par la CNAMTS.
427. Il résulte de tout ce qui précède que les arguments de Sanofi-Aventis concernant l'absence de valeur probante des témoignages recueillis au cours de l'instruction ainsi que des remontées de la CNAMTS doivent être rejetés dans leur ensemble.

*Sur le recours aux autres éléments du dossier*

428. Aux témoignages des professionnels de la santé, aux éléments transmis par les deux groupements de pharmaciens et aux remontées de la CNAMTS s'ajoutent, pour renforcer le faisceau d'indices, plusieurs interventions publiques (communiqué et entretien avec la presse spécialisée) et documents internes, à savoir des supports de formation réalisés par Sanofi-Aventis elle-même à destination de ses visiteurs médicaux et de ses délégués pharmaceutiques, dont l'existence et le contenu ne sont pas contestés.
429. Par ailleurs, à l'issue de l'instruction contradictoire et lors de la séance qui s'est tenue devant l'Autorité le 8 novembre 2012, Sanofi-Aventis a produit le témoignage d'un professeur de médecine, M. L. I..., présenté comme un expert indépendant, afin de justifier le discours qu'elle a tenu à l'époque sur un terrain scientifique.
430. Lorsqu'elle est confrontée au témoignage d'un expert, l'Autorité ne peut en évaluer la force probante de la même manière que s'il s'agissait d'un document économique ou commercial, dans la mesure où ce témoignage émane d'une personne présentée comme disposant dans son domaine d'une expertise scientifique dont l'Autorité elle-même ne dispose pas. Il est donc légitime de faire précéder l'examen de la force probante intrinsèque d'un tel témoignage (destiné à apprécier le caractère pertinent, complet, vérifiable et convaincant des propos tenus) par un examen de sa force probante extrinsèque. Il convient à cette fin de vérifier en particulier que le témoignage émane d'une personne dont l'indépendance, d'une part, et l'expertise, d'autre part, ne sont pas sujettes à caution.
431. Or, il apparaît que, sous cet angle, le témoignage produit en séance ne présente pas de garanties d'indépendance suffisantes vis-à-vis de Sanofi-Aventis. Il ressort d'un document de l'ANSM intitulé « *Vos déclarations d'intérêts au 31/10/2012* » transmis par Sanofi-Aventis le 6 novembre 2012 que, au cours de ces deux dernières années, le professeur L. I... est non seulement intervenu à plusieurs reprises lors de conférences ou de congrès (« *symposium sanofi à l'ISTH Liverpool* », « *symposium sanofi à l'ESC Munich* », « *symposium sanofi congrès PAFIC Hammamet Tunisie Nouveautés sur le traitement antithrombotique à la phase aiguë des syndromes coronariens aigus* »), organisés ou soutenus financièrement par Sanofi<sup>187</sup> (selon la terminologie

---

<sup>187</sup> Voir également le « *Document d'information exclusivement réservé à l'usage des collaborateurs Sanofi-Aventis France* » sur le congrès intitulé « 8<sup>èmes</sup> Universités de l'Athérombose » organisé à Paris le 4 décembre 2009, dans lequel « L. I... » est mentionné en tant que membre du comité scientifique, cotes 2058 et 2059 (09/0117 F).

« Art./congrès [CF-INT] » utilisée par l'ANSM<sup>188</sup>), et entrant dans le champ de compétence de l'ANSM, mais a également exercé pour le compte de Sanofi des activités de « conseil/conférencier sur les biosimilaires d'héparines de bas poids moléculaire » ou de « conseil/activité antithrombotique en carcinologie/semuloparine » dans le cadre de liens durables ou permanents (selon la terminologie « Instances décisionnelles [LD-AR] »).

432. Par ailleurs, il ressort d'un document de l'Afssaps intitulé « *Les déclarations d'intérêts des membres des conseils, commissions et groupes de travail 2007* »<sup>189</sup> que le professeur L. I... a été « *co-investigateur, expérimentateur non principal* », selon la terminologie « EC-CO », au profit de Sanofi-Aventis sur la « *partie biologique de l'Étude albion/dose de charge SCA/Plavix* » du 1<sup>er</sup> janvier 2005 au 31 décembre 2006.
433. Indépendamment du constat qui précède, force est de constater que le témoignage en cause n'est intrinsèquement pas convaincant, et cela pour deux raisons.
434. D'une part, les propos d'ordre scientifique et médical tenus par le témoin, en particulier sur les questions de variabilité de la réponse individuelle à l'action du clopidogrel selon le sel utilisé et de l'observance du traitement par les patients soignés pour l'indication SCA, ne sont corroborés par aucune étude officielle ou remontée d'information dans le cadre de la pharmacovigilance, ni aucun élément précis et vérifiable susceptibles d'être pris en compte par l'Autorité.
435. Dès lors, au vu de la position des autorités publiques de santé, seules compétentes pour se prononcer sur les questions d'ordre strictement scientifique et médical, et plus particulièrement sur la bioéquivalence et la substituabilité des génériques dans le cadre des procédures d'AMM, puis, le cas échéant, dans le cadre de la pharmacovigilance, l'unique conclusion que l'Autorité peut tirer, à ce stade, est que rien ne s'oppose à la commercialisation des génériques de Plavix®.
436. D'autre part, ce témoignage est apparu essentiellement rétrospectif dans la mesure où les éléments présentés lors de la séance sur les supposées différences de qualité entre Plavix® et les génériques concurrents en termes de variabilité et d'observance n'ont à aucun moment été avancés par Sanofi-Aventis à l'époque des faits en cause, que ce soit par ses visiteurs médicaux et délégués pharmaceutiques ou dans le cadre de ses interventions publiques, et ne sauraient donc, en tout état de cause, justifier *a posteriori* le discours qui a été délivré.
437. Il résulte de tout ce qui précède que le témoignage du professeur L. I... ne peut être utilement pris en considération.

***Sur la transmission d'informations manifestement erronées ou non vérifiées visant à jeter le discrédit sur les génériques concurrents de Plavix®***

◆ Arguments de Sanofi-Aventis

438. Sanofi-Aventis considère qu'aucune pratique de dénigrement « explicite » des médicaments génériques de ses concurrents ne peut être retenue contre elle. Elle affirme n'avoir mis en place aucune stratégie de communication dans le cadre du lancement des génériques concurrents de Plavix® et s'être limitée à la description de ses propres

---

<sup>188</sup> <https://icfidnet.ansm.sante.fr/Public/glossaire.php>

<sup>189</sup>

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3ae00773882397c9bc29ad0aee2586a5.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3ae00773882397c9bc29ad0aee2586a5.pdf)

produits (Plavix® et Clopidogrel Winthrop®) et de certaines caractéristiques des pathologies concernées.

439. Sanofi-Aventis fait valoir à cet égard que les informations délivrées par ses représentants aux professionnels de la santé (sur la base des supports de formation et des réponses à objections) ou dans le cadre de sa communication publique (communiqué et entretiens avec la presse) étaient objectives. Elle précise également qu'elle n'a pas occulté l'existence de ses brevets sur le sel de Plavix® et sur l'indication relative au SCA.

◆ Appréciation de l'Autorité

440. À titre liminaire, avant d'examiner la question de savoir si le discours développé par Sanofi-Aventis par voie de communiqué, d'entretiens avec la presse spécialisée et surtout via son réseau de visiteurs médicaux et de délégués pharmaceutiques peut être qualifié de pratique de dénigrement, au regard des différents types de preuves et d'indices figurant au dossier et du contexte dans lequel est intervenu le comportement en cause, il convient de constater que, contrairement à ce que soutient Sanofi-Aventis, celle-ci a bien mis en place une communication structurée dans le cadre du lancement des génériques de Plavix®.

- Sur la mise en place d'une communication globale et structurée par Sanofi-Aventis

441. Sanofi-Aventis a tout d'abord publié un communiqué de presse le 29 mai 2009, à la suite des avis favorables du Comité des médicaments à usage humain de l'EMA pour la commercialisation des génériques du clopidogrel, soit au moment où il est apparu que des médicaments concurrents de Plavix® allaient effectivement entrer sur le marché.

442. Sanofi-Aventis a ensuite préparé à l'attention de l'ensemble de ses visiteurs médicaux et délégués pharmaceutiques un discours devant être délivré aux professionnels de la santé. Ce discours leur a été transmis de manière centralisée et organisée, dans le cadre de séminaires de rentrée organisés fin août début septembre 2009, et a été intégré à un cycle de communication.

443. Sanofi-Aventis a, en outre, communiqué abondamment au travers de la presse écrite à l'automne 2009, ainsi que cela ressort des articles de presse qu'elle a elle-même fournis. Les articles d'Infoslabospharma.com du 5 octobre 2009, de La Tribune du 6 octobre 2009, du Dauphiné Libéré du 8 octobre 2009 et de l'Hebdo Santé Société Panorama du 12 octobre 2009, ainsi que les dépêches de l'Agence France Presse du 7 octobre 2009, mentionnent tous des informations communiquées directement par Sanofi-Aventis. Enfin, le président-directeur général de Sanofi-Aventis a donné sur le sujet un entretien publié dans le Quotidien du Médecin du 15 octobre 2009.

444. Il ne s'agit donc pas d'actions ponctuelles de communication, mais bien d'un ensemble de prises de position cohérentes entre elles, visant à transmettre un même discours au travers de canaux variés, dans le cadre de la commercialisation des génériques concurrents de Plavix® ainsi que de son auto-générique, Clopidogrel Winthrop®.

445. Il convient à présent d'examiner le contenu même du discours délivré par Sanofi-Aventis dans le cadre de cette communication globale et structurée.

- Sur le contenu du discours délivré par Sanofi-Aventis

446. Il ressort des supports de formation élaborés par Sanofi-Aventis à l'attention de ses visiteurs médicaux et de ses délégués pharmaceutiques, intitulés « Plateforme de

*communication Prescripteur Plavix* » et « *Plateforme de communication officine* »<sup>190</sup> et présentés aux paragraphes 117 et suivants ainsi qu'aux paragraphes 130 et suivants ci-dessus, que les génériques concurrents étaient expressément mentionnés comme contenant « *des sels différents de clopidogrel* », en relation avec le fait qu'ils « *n'auraient pas l'indication syndrome coronaire aigu en bithérapie (en association avec l'aspirine) contrairement à Plavix* », Clopidogrel Winthrop® étant quant à lui présenté ensuite comme « *identique à Plavix* ».

447. De même, il ressort de la communication de Sanofi-Aventis par voie de presse telle qu'elle est exposée aux paragraphes 108 et suivants ci-dessus que ces deux différences existant entre Plavix® et Clopidogrel Winthrop®, d'une part, et les autres génériques de Plavix®, d'autre part, ont été mises publiquement en exergue, notamment par le président-directeur général de Sanofi-Aventis, dans un entretien publié dans une revue professionnelle, *Le Quotidien du Médecin*, le 15 octobre 2009<sup>191</sup>.
448. Lors de cet entretien, le président-directeur général, tout en mettant en cause la décision de l'agence du médicament d'autoriser les génériques concurrents de Plavix®, tient des propos sur ces derniers combinant des questions de nature très différente – celle de la différence de sels et celle d'absence d'indication SCA au soutien d'une position selon laquelle l'auto-générique de Sanofi-Aventis, Clopidogrel Winthrop®, « *a démontré son efficacité dans toutes les indications* ».
449. Ainsi, contrairement à ce que soutient Sanofi-Aventis, cette communication ne s'est pas limitée à la description des caractéristiques objectives de ses produits. Alors que le document publicitaire qu'elle a élaboré pour la promotion de Clopidogrel Winthrop® se bornait à vanter les qualités de l'auto-générique (« *Sel identique* », « *Comprimé identique* », « *Fabrication identique* », « *Il a tout de l'original* »)<sup>192</sup>, l'information destinée à être délivrée aux professionnels de la santé directement par les visiteurs médicaux et les délégués pharmaceutiques ou indirectement par voie de presse consistait avant tout à présenter les produits concurrents, puis à les comparer avec ses propres spécialités en soulignant l'existence de différences s'agissant du sel de clopidogrel utilisé et des indications couvertes, sans toutefois expliquer les raisons objectives de ces différences, ni leurs conséquences (ou leur absence de conséquences) aux professionnels et à leurs patients.
450. Or, comme cela a été précédemment rappelé, les différences de sels et d'indication des génériques concurrents de Plavix®, liées uniquement à des questions de propriété intellectuelle, et non à des propriétés chimiques ou médicales particulières, n'ont aucune incidence sur la bioéquivalence et la substituabilité de ces médicaments, et ce pour la totalité des pathologies traitées par Plavix®, dont le SCA. En effet, dès lors qu'une spécialité générique est inscrite au répertoire des génériques, aucune disposition légale ou réglementaire n'empêche sa délivrance par substitution à la spécialité de référence quand bien même la spécialité générique ne présenterait pas toutes les indications de cette dernière.
451. Un tel discours, qui s'appuie certes sur la différence de sels entre Plavix® et ses génériques concurrents et donc sur un fait objectif lié à la protection juridique dont bénéficie le sel d'hydrogénosulfate de clopidogrel, ne saurait être justifié par la réglementation européenne et française à cet égard, ainsi que cela ressort clairement de

---

<sup>190</sup> Cotes 664 et 945 (09/0118 M).

<sup>191</sup> Cote 119 (09/0117 F).

<sup>192</sup> Cote 111 (09/0117 F).

la réponse de l’Afssaps à une demande d’information<sup>193</sup>, selon laquelle les sels des médicaments génériques ne présentent pas « *de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l’efficacité* ».

452. Ce discours revêt en toute hypothèse, compte tenu de la façon dont il est construit par son auteur et du contexte dans lequel il est délivré, un caractère trompeur en ce qu’il tend à laisser penser que les sels des génériques auraient des propriétés sensiblement différentes de celles du sel utilisé pour Plavix® et Clopidogrel Winthrop® et à ce que cette situation aurait ou pourrait avoir des conséquences pour la santé des patients, dont les professionnels de la santé seraient avisés de tenir compte dans leur comportement à l’égard de ces derniers.
453. Concernant l’absence d’indication SCA pour les génériques concurrents de Plavix®, la donnée objective, à savoir l’existence d’un brevet sur l’association « clopidogrel et aspirine », n’est jamais mentionnée dans le cadre de la communication de Sanofi-Aventis, comme le montrent non seulement l’entretien de son président-directeur général dans *Le Quotidien du Médecin*, mais également les « *Plateformes de communication* »<sup>194</sup>, l’« *Argumentaire Plavix – SCA Janvier 2010* » et le document « *Réponses à objections* »<sup>195</sup> fournis aux forces commerciales de Sanofi-Aventis, tels que décrits précédemment.
454. Ce dernier document, destiné à donner aux visiteurs médicaux des éléments de réponse en cas de questions posées par les médecins au cours de la visite médicale, est à ce titre particulièrement éloquent. À la question « *Pourquoi les autres sels n’ont pas l’indication dans le SCA en bithérapie ?* », qui donne l’occasion d’indiquer que l’absence de cette indication pour les génériques concurrents n’est aucunement liée à l’utilisation de sels différents, mais qu’elle résulte uniquement de la protection de droits de propriété intellectuelle, la seule réponse qui est mentionnée est la suivante : « *Les AMM délivrées aux génériques par les autorités dépendent des demandes faites dans leur dossier de demande d’AMM* ».
455. Cette donnée objective sur l’absence d’indication SCA est même occultée dans les documents mentionnés ci-dessus au profit d’un argumentaire tendant à convaincre les médecins et les pharmaciens d’officine que la prescription et la délivrance d’un médicament générique concurrent de Plavix® pour l’indication SCA présenteraient un risque pour la santé des patients. Partant, le fait d’insister sur l’absence d’indication SCA sans en indiquer le motif d’ordre strictement juridique est également, sinon délibérément trompeur, du moins, et en tout état de cause, de nature à créer un doute injustifié dans l’esprit des intéressés.
456. Ces différentes affirmations sont intégrées à un discours global, délivré dans un temps nécessairement très limité par le visiteur médical ou le délégué pharmaceutique dans les circonstances évoquées précédemment, et reçu dans un contexte marqué par un niveau d’information imparfait, une inertie relative des comportements de prescription ainsi qu’une très grande aversion au risque des professionnels de la santé. Elles sont nécessairement de nature à conduire ces derniers à s’interroger – à tort – sur le point de savoir si les différences des génériques concurrents de Plavix® s’agissant du sel utilisé et de l’absence d’indication SCA sont susceptibles ou non d’avoir un impact négatif sur

---

<sup>193</sup> Cotes 1456 et 1457 (09/0118 M).

<sup>194</sup> Cotes 664 et 945 (09/0118 M).

<sup>195</sup> Cotes 2045 et 2046 (09/0117 F).

la question qui les intéresse au premier chef, la santé des patients, et à entretenir des doutes injustifiés à cet égard.

457. Il en est d'autant plus ainsi que le discours que les visiteurs médicaux et les délégués pharmaceutiques de Sanofi-Aventis étaient tenus de délivrer met l'accent sur ces différences tout en insistant dans le même temps très fortement sur le caractère sensible des pathologies concernées et en rappelant que les études menées avec le sel utilisé pour Plavix®, l'hydrogène sulfate, ont confirmé que « *le risque hémorragique est connu et maîtrisé avec ce sel* »<sup>196</sup>.
458. Un tel discours est, enfin, d'autant plus critiquable qu'il aboutit à des recommandations claires et précises, l'inscription de la mention « non substituable » par les médecins pour l'indication SCA, sans lien logique apparent avec les différences évoquées. De pareilles suggestions étaient par définition incompréhensibles pour les professionnels de la santé, à moins que les différences présentées n'aient un effet sur la santé des patients.
459. Sanofi-Aventis allègue à cet égard que, si la recommandation explicite d'apposer la mention « non substituable » « *dans toutes les situations de coprescription avec l'aspirine* » figure à la fin du document « *Plateforme de communication Prescripteur Plavix* », c'est en raison de la variabilité de réponse des patients au clopidogrel et de la nécessité de garantir l'observance du traitement par ces derniers.
460. Il suffit de relever que ces arguments relatifs à la variabilité et à l'observance n'ont jamais été évoqués dans le cadre de la communication en cause. Ils ne sauraient donc servir de justification *a posteriori*. Au surplus, de tels arguments n'auraient en aucun cas pu justifier un discours tel que celui déployé par Sanofi-Aventis, qui reposait sur un amalgame d'éléments présentés d'une façon telle qu'ils ne pouvaient que susciter, dans l'esprit des médecins et des pharmaciens, des doutes ou des craintes injustifiés quant aux qualités de produits concurrents des siens et devaient nécessairement avoir pour effet d'avantager ses propres produits indépendamment de leurs mérites propres.
461. Il résulte de ce qui précède que les informations destinées aux professionnels de la santé n'ont pas été délivrées dans les conditions d'exhaustivité et d'objectivité qui s'imposaient, compte tenu de la responsabilité particulière de Sanofi-Aventis. En effet, même si elles s'appuyaient sur des éléments avérés et en soi objectifs – la différence de sels et l'absence d'indication SCA pour les génériques concurrents –, elles n'étaient ni neutres ni complètes compte tenu, d'une part, de la façon dont ces éléments étaient présentés et reliés entre eux et, d'autre part, de l'omission délibérée d'une information essentielle, loin d'être évidente pour les professionnels de la santé, à savoir les motifs d'ordre strictement juridique de ces différences et leurs conséquences en termes de bioéquivalence et donc d'innocuité et d'efficacité des génériques concurrents.
- Sur l'absence d'information claire et précise sur la portée des brevets protégeant Plavix®
462. Dans ses observations, Sanofi-Aventis invoque, à l'appui d'articles de presse et d'un extrait d'émission de radio, l'existence d'une information claire et transparente sur les brevets liés à Plavix®.
463. Il faut tout d'abord rappeler que ce qui est reproché à Sanofi-Aventis n'est pas d'avoir caché l'existence de ses brevets, mais d'avoir communiqué sur les génériques concurrents de Plavix® sans préciser clairement que les différences entre ces génériques

---

<sup>196</sup> Cotes 664 et 945 (09/0118 M).

et le princeps étaient liées à des droits de propriété intellectuelle, alors même que cette donnée était loin d'être évidente pour les professionnels de la santé.

464. Il convient ensuite de constater que la lecture des articles de presse ou extrait d'émission de radio fournis par Sanofi-Aventis démontre que l'information véhiculée par les différents médias sur les brevets protégeant Plavix® et leurs conséquences en termes de substituabilité des génériques concurrents était à l'époque confuse et peu explicite.
465. À titre d'exemple, l'article paru dans La Tribune le 6 octobre 2009 indique que « [l]e Plavix est, en principe, protégé par un brevet jusqu'en 2013 en Europe. Mais les génériqueurs ont obtenu gain de cause, notamment en modifiant certains excipients (sels) ». Ces informations sont très imprécises, voire erronées, car le sel utilisé dans les médicaments à base de clopidogrel n'est pas un excipient. Elles n'expliquent pas non plus que le brevet en cause interdit seulement la commercialisation du principe actif avec un sel d'hydrogénosulfate.
466. Le 7 octobre 2009, le médecin de France Info a effectivement indiqué qu'une des indications de Plavix® faisait l'objet d'une protection par brevet, sans toutefois indiquer précisément laquelle (seule l'association avec l'aspirine est mentionnée). Mais, aussi bien à 10h51 qu'à 12h07, il a également affirmé que « la prescription des génériques ne concernera pas une des indications du Plavix, en particulier lorsqu'il est en association avec l'aspirine, une association que l'on a longtemps pensé inutile voire dangereuse, mais qui est aujourd'hui la règle dans la phase aiguë de la menace d'infarctus ». Ces indications sont une nouvelle fois imprécises, voire trompeuses, notamment l'utilisation du terme « prescription ».
467. L'article du 8 octobre 2009 paru dans le Dauphiné Libéré est particulièrement éclairant. Il y est en effet indiqué que « [l]a molécule reste protégée par un brevet jusqu'en 2013. Les concurrents exploitent une faille dans le brevet, mais leurs génériques ne couvriront pas toutes les pathologies traitées par le Plavix ».
468. Ces informations sont imprécises, voire totalement erronées. Tout d'abord, le brevet expirant en 2013 protège la combinaison du clopidogrel et du sel d'hydrogénosulfate. De ce fait, les concurrents n'exploitent pas de « faille dans le brevet », ils utilisent des sels qui ne sont pas brevetés. En outre, l'idée même de « faille » laisse entendre qu'il existe toujours un problème quant à la protection du princeps, ce qui est faux. Enfin, il est indiqué que les génériques ne couvriront pas toutes les pathologies traitées par Plavix®. Cette dernière phrase ne précise pas quelles sont la ou les pathologies concernées et rien ne vient expliquer cette différence entre Plavix® et ses génériques. L'existence d'un brevet pour l'indication SCA n'est pas mentionnée.
469. Ces éléments, loin de donner une information claire sur l'état des protections brevetaires concernant Plavix®, entretiennent la confusion et laissent planer un doute sur la possibilité de délivrer les génériques concurrents de Plavix® pour toutes les indications couvertes par ce dernier. Or, ces déclarations ne sont pas le fait d'un journaliste, mais du responsable de la communication de Sanofi-Aventis à Sisteron.
470. Les articles de presse et extrait d'émission de radio fournis par Sanofi-Aventis ne permettent donc pas de démontrer qu'une information claire, précise et transparente sur l'état de la protection brevetaire de Plavix® était disponible au moment de la sortie des génériques concurrents de Plavix®. Il en est de même du témoignage de deux médecins fournis par Sanofi-Aventis dans ses observations au rapport : le docteur Z..., représentant de la société française de cardiologie et le docteur X.... Ce dernier indique

en effet que les génériques seraient sortis « *avant la date d'expiration des brevets* », ce qui démontre une connaissance à tout le moins approximative des médecins concernés sur ce point.

– Sur l'incitation à la non-substitution

471. Le fait de mettre en évidence des différences qui, dans le contexte du discours tenu et des conditions dans lesquelles il est entendu, ne peuvent se comprendre que comme des différences substantielles, de nature à soulever un doute injustifié, voire une crainte, sur les qualités des spécialités génériques concurrentes, est d'autant plus répréhensible en l'espèce qu'il s'est accompagné d'une incitation claire à la non-substitution qui ne pouvait se comprendre que comme la conséquence à tirer de ces doutes.
472. Or, l'objectif de la réglementation européenne et française en matière de générique est précisément de surmonter les réticences et les risques de confusion de la part des professionnels de la santé, en mettant en place un mécanisme de substitution leur permettant de ne pas se préoccuper des questions de propriété intellectuelle ou de différence d'AMM, dès lors que les génériques sont autorisés et inscrits au répertoire des génériques.
473. La charte de la visite médicale<sup>197</sup> conclue entre l'organe représentant les entreprises du médicament (LEEM) et le CEPS précise que « *le délégué médical s'abstient notamment de dénigrer les spécialités appartenant au même groupe générique que la spécialité présentée ainsi que d'inciter le prescripteur à s'opposer à la substitution par le pharmacien* »<sup>198</sup>.
474. Le discours développé par Sanofi-Aventis à destination des professionnels de la santé allait donc directement à l'encontre de ces objectifs, en instillant un doute sur la qualité et la sécurité des génériques, sans se fonder sur le moindre fait vérifié, puisque rien ne permettait alors – et encore maintenant – de considérer, de manière objective et documentée, que les génériques concurrents de Plavix® étaient moins sûrs que le princeps.

– Sur l'absence de justifications d'ordre médical ou scientifique

475. À supposer même que Sanofi-Aventis ait disposé d'éléments sérieux et vérifiés sur l'existence de risques liés à la substitution générique de Plavix®, ce qui n'est pas le cas, son argumentation à cet égard n'est pas convaincante. En particulier, il est difficile de comprendre comment une communication développée uniquement auprès des médecins et des pharmaciens et dénuée de toute référence précise à des problèmes médicaux clairement identifiés, tels que ceux qu'elle met désormais en avant dans ses observations à propos des excipients, de l'impact des sels sur l'absorption du principe actif ou encore de la variabilité d'action du clopidogrel, aurait pu avoir le moindre intérêt au regard des exigences de santé publique dont elle fait état dans le cadre de la présente procédure.
476. L'Autorité rappelle à cet égard que Sanofi-Aventis était libre de transmettre aux autorités de santé toute information à sa disposition relative à la sécurité et à l'efficacité des génériques de Plavix®, dans le cadre non seulement des procédures d'AMM<sup>199</sup>, mais également de la pharmacovigilance. Or, elle n'a formé aucun recours contre les AMM délivrées par l'Afssaps devant la juridiction administrative, et n'a pas davantage,

---

<sup>197</sup> Disponible en ligne à l'adresse suivante : <http://www.leem.org/article/charte-de-visite-medicale>

<sup>198</sup> Page 7 de la charte de la visite médicale.

<sup>199</sup> Cote 11525 (09/0117 F).

après la conclusion du débat scientifique devant les autorités de santé, fait valoir auprès de ces dernières le moindre argument permettant de faire douter de l'efficacité et de l'innocuité des génériques de Plavix®.

477. Force est donc de conclure que les justifications d'ordre médical et scientifique données *ex post* par Sanofi-Aventis ne présentent aucun lien avec le discours tenu fin 2009 début 2010 par ses visiteurs médicaux et ses délégués pharmaceutiques auprès des professionnels de la santé et qu'elles sont en tout état de cause inopérantes compte tenu des rappels effectués précédemment sur la bioéquivalence et la substituabilité des génériques concurrents de Plavix®.
478. Eu égard à tout ce qui précède, force est de constater que le discours développé par Sanofi-Aventis à destination des professionnels de la santé consistait à leur délivrer des informations incomplètes et présentées, compte tenu de leur assemblage et du contexte particulièrement sensible dans lequel elles intervenaient, d'une manière telle qu'elles tendaient intrinsèquement à discréditer les produits concurrents des siens, en mettant indûment en doute leur efficacité et leur sécurité au bénéfice de ses propres spécialités.
479. Il convient à ce stade d'examiner les effets (potentiels ou avérés) attachés au discours développé par Sanofi-Aventis auprès des professionnels de la santé.

***Sur les effets de la pratique mise en œuvre par Sanofi-Aventis sur les professionnels de la santé***

◆ Arguments de Sanofi-Aventis

480. Sanofi-Aventis estime que la pratique qui lui est reprochée n'a eu aucun effet sur les professionnels de la santé.
481. Premièrement, elle invoque le contexte de très forte réticence à l'égard des génériques de la part non seulement des patients, mais également des médecins.
482. Elle se fonde à cet égard sur les ordonnances fournies par la CNAMTS figurant au dossier sur lesquelles la mention « non substituable » se retrouve également pour d'autres médicaments que Plavix®. Ainsi, parmi 47 ordonnances produites, 21 comporteraient la mention « NS » pour deux produits au moins.
483. Sanofi-Aventis s'appuie aussi sur un certain nombre de témoignages figurant au dossier, provenant notamment de pharmaciens d'officine, selon lesquels il n'y aurait pas plus de mentions « non substituable » pour Plavix® que pour les autres molécules. Elle fournit à cet égard un tableau listant les réponses de pharmaciens faisant état de mentions « non substituable » pour Plavix® dans des proportions inférieures ou égales à 20 %. Or, selon elle, un taux de 20 % d'ordonnances comportant la mention « non substituable » équivaldrait à un taux de pénétration potentiel des génériques de 80 %.
484. Sanofi-Aventis allègue également que, si les généralistes inscrivent la mention « non substituable » de manière plus fréquente pour Plavix®, c'est parce qu'ils ne veulent pas modifier les prescriptions initiales des cardiologues, ainsi que l'aurait souligné la CNAMTS lors de son audition en évoquant l'influence des « *leaders d'opinion* ».
485. Enfin, Sanofi-Aventis mentionne une étude BVA réalisée en 2012 sur l'image des génériques dont il ressortirait qu'il existe de multiples raisons pour lesquelles les médecins inscrivent la mention « non substituable » sur leurs ordonnances.
486. Deuxièmement, Sanofi-Aventis fait valoir que le comportement des professionnels de la santé à l'égard des génériques concurrents de Plavix® est lié à l'inscription tardive de

certains de ces génériques au répertoire des génériques, à des rejets de remboursements de la CNAMTS ainsi qu'à des retraits de lots.

487. Troisièmement, Sanofi-Aventis soutient que la visite médicale n'a pas, de manière générale, d'impact sur les professionnels de la santé notamment dans la mesure où leurs compétences et statut leur confèreraient une grande indépendance.

◆ Appréciation de l'Autorité

– Sur les effets potentiels de la pratique mise en œuvre par Sanofi-Aventis

488. Ainsi qu'il a été rappelé dans les développements précédents, le discours destiné aux professionnels de la santé a été diffusé à l'ensemble des visiteurs médicaux et des délégués pharmaceutiques de Sanofi-Aventis chargés de promouvoir Plavix® et Clopidogrel Winthrop® lors de séminaires de rentrée qui se sont déroulés à la fin de l'été 2009. Le discours de Sanofi-Aventis a donc bénéficié d'une couverture importante sur l'ensemble du territoire français.

489. En outre, il faut rappeler que Plavix® et ses génériques sont utilisés pour soigner des pathologies cardio-vasculaires très graves, présentant un fort risque de récurrence. La prise de ce médicament nécessite en outre un suivi particulier, puisqu'il peut augmenter le risque d'hémorragies. Une telle situation renforce la méfiance des professionnels de la santé vis-à-vis de médicaments présentés comme nouveaux et ne bénéficiant pas d'un recul suffisant (génériques avec des sels différents), et ce d'autant plus qu'il existe chez eux un terrain particulièrement propice au dénigrement des médicaments génériques, compte tenu de leur méconnaissance des procédures d'AMM, d'une mauvaise appréhension du cadre réglementaire relatif à la substitution et d'une volonté de se prémunir contre tout risque de voir leur responsabilité civile ou pénale engagée.

490. Dans ce contexte, toute appréciation négative à l'égard des génériques de Plavix® était inévitablement de nature à provoquer l'inquiétude chez les professionnels de la santé, attentifs avant toute chose à assurer la sécurité de leurs patients. Un tel effet était en outre renforcé par le fait que, d'une part, Sanofi-Aventis jouit d'une situation tout à fait particulière, en raison de son monopole de plus de dix ans sur la molécule de clopidogrel et plus généralement de son statut de laboratoire de référence sur le marché français et, d'autre part, les laboratoires génériques ne disposent habituellement pas de forces commerciales pouvant contrecarrer le discours de Sanofi-Aventis délivré aux médecins.

491. Pourtant, toute remise en cause, directe ou indirecte, de l'efficacité et de l'innocuité des génériques concurrents de Plavix® ne pouvait qu'avoir un effet sensible sur les professionnels de la santé soucieux de protéger les intérêts de leurs patients et les inciter à privilégier les spécialités de Sanofi-Aventis au détriment des génériques concurrents.

– Sur les effets avérés de la pratique mise en œuvre par Sanofi-Aventis

492. Il ressort non seulement des témoignages directs des médecins et des pharmaciens d'officine, mais également des remontées d'information de la CNAMTS ainsi que des éléments fournis par les deux groupements de pharmaciens exposés aux paragraphes 195 et suivants ci-dessus que la pratique mise en œuvre par Sanofi-Aventis consistant à remettre en cause la bioéquivalence et la substituabilité des génériques concurrents de Plavix® a eu un impact réel et significatif sur le comportement des professionnels de la santé.

493. En effet, de nombreux professionnels de la santé ont indiqué avoir été troublés ou inquiétés par le discours tenu par les visiteurs médicaux ou par les délégués pharmaceutiques de Sanofi-Aventis sur la différence de sel et d'indication SCA, ce qui les a notamment poussés à modifier leur comportement.
494. En particulier, un grand nombre de pharmaciens ont indiqué avoir fait le choix de commander le générique commercialisé par Sanofi-Aventis, Clopidogrel Winthrop® afin de ne pas risquer de voir leur responsabilité engagée, dont un pharmacien situé à Pierrelatte : « *On délivre le générique des laboratoires winthrop car il est conforme de par ses sels au Plavix et nous ne voulons pas engager notre responsabilité en cas d'association avec le Kardegic. À ce sujet le personnel de l'officine a été très sensible au discours du laboratoire SANOFI sur la notion de responsabilité lors de la délivrance, en cas d'AVC ou d'infarctus par la suite (on prend des risques si on associe kardegic+ générique autre que winthrop)* »<sup>200</sup>.
495. Une pharmacie située à Neuville sur Saône a même annulé sa commande de générique de la marque Teva à la suite d'une visite d'un délégué pharmaceutique de Sanofi-Aventis<sup>201</sup>. Seul un pharmacien parmi ceux qui ont été entendus, tout en reconnaissant avoir été troublé par les propos qui lui avaient été délivrés, n'a finalement pas modifié son comportement<sup>202</sup>.
496. L'impact du discours tenu par les représentants de Sanofi-Aventis sur les pharmaciens est renforcé par le fait que ceux-ci ne référencent, pour une même molécule, qu'un nombre très limité de génériques : une à deux marques tout au plus. L'inquiétude causée par les allégations des délégués pharmaceutiques conduisant à privilégier la copie conforme de Plavix®, Clopidogrel Winthrop®, tendait dès lors à une saturation des linéaires des officines au bénéfice de l'auto-générique de Sanofi-Aventis et au détriment des génériques d'autres laboratoires.
497. De même, il ressort des remontées d'information fournies par la CNAMTS que, dans de nombreuses régions de France, le discours de Sanofi-Aventis a eu un impact direct sur les professionnels de la santé.
498. Le courrier d'une pharmacie située à Castlenau de Médoc, en Gironde, indique : « *Ces VRP colportent auprès de nos confrères généralistes de fausses informations. C'est ainsi que certains d'entre eux (aux connaissances pharmacologiques restreintes ou face à l'attrait de cadeaux) mettent "Non substituable" sur leur prescription de Plavix, parce que le VRP leur a fait la leçon ("le Clopidogrel n'est pas le vrai générique du Plavix, alors que possède une AMM et figure au répertoire")* »<sup>203</sup>.
499. En région Champagne-Ardenne, à la suite des propos tenus par les visiteurs médicaux de Sanofi-Aventis, il est relevé que les « [p]harmaciens et médecins ne savent plus quoi faire. Dans le doute, quelle que soit les indications, les médecins privilégient le Princeps en utilisant la mention "NS", les pharmaciens ne proposent que l'autogénérique »<sup>204</sup>.

---

<sup>200</sup> Cotes 1429 et 1430 (09/0117 F).

<sup>201</sup> Cote 99 (09/0117 F).

<sup>202</sup> Cote 171 (09/0117 F).

<sup>203</sup> Cote 2690 (09/0117 F).

<sup>204</sup> Cote 2762 (09/0117 F).

500. Dans la région Centre, les cardiologues « rajoutent systématiquement sur leur ordonnance la mention “non substituable” »<sup>205</sup>. En région Midi-Pyrénées, « [m]édecins généralistes comme pharmaciens ne souhaitent pas prendre de risques en prescrivant ou en délivrant le générique car des questions se posent en terme d’efficacité thérapeutique des génériques commercialisés (doutes sur l’efficacité, craintes des conséquences médicales). Les médecins apposent donc la mention non substituable sur l’ordonnance, les pharmaciens ne substituent pas ou réfèrent l’autogénérique Winthrop »<sup>206</sup>.
501. Dans la région Picardie, « [l]es médecins généralistes et les cardiologues ne veulent pas prendre de risque et il est de plus en plus fréquent de voir sur les prescriptions : “PLAVIX NS” et même parfois “CLOPIDOGREL WINTROP NS” »<sup>207</sup>. En région Provence-Alpes-Côte d’Azur, « [l]es professionnels de santé tiennent les propos suivants : “Comme tous les génériques n’ont pas l’AMM pour le syndrome coronaire aigu (SCA), il est plus simple et moins dangereux pour un médecin de s’opposer à la substitution dans les SCA” »<sup>208</sup>.
502. Dans la région Rhône-Alpes, « les pharmacies constatent beaucoup de mentions “NS” sur les PM du clopidogrel (50 % des PM, car les labos ont “terrorisé” les médecins avec leurs discours) et expriment leur mécontentement : “il faut se battre sur l’intox des labos dès qu’un Gé arrive sur le marché” »<sup>209</sup>.
503. Cette inquiétude toute particulière au sujet des génériques concurrents de Plavix® est confirmée par un certain nombre de délégués de l’Assurance maladie auditionnés, qui ont notamment indiqué : « Je rejoins ma collègue sur les mentions “non substituable”. C’est difficile pour toutes les molécules, mais plus particulièrement pour le Plavix. Une pharmacienne m’a dit que ces mentions étaient quasiment systématiques pour ce produit. »<sup>210</sup>
504. Cette inquiétude était telle que des patients « qui étaient sous génériques sont mis sous Plavix non substituable à nouveau par les cardiologues et un centre hospitalier. D’habitude, les cardiologues préfèrent que leurs patients conservent le même médicament s’ils le supportent bien, mais là ils n’hésitent pas à revenir sous Plavix »<sup>211</sup>.
505. Dans la région Nord-Pas-de-Calais, la CPAM décrit trois réactions différentes : « Commande de l’auto générique sans réserve même si ce n’est pas le générique habituel – refus de commande et mise à la porte du visiteur médical - Interrogation sur la démarche à suivre »<sup>212</sup>.
506. Le compte rendu fourni par une CPAM de Basse-Normandie montre également que le discours de Sanofi-Aventis a profondément troublé les professionnels de la santé :
- « [J]’ai rencontré la pharmacie 24... à Honfleur et elle s’interroge quant à la générication du plavix. En effet, elle a rencontré la commerciale de Sanofi qui commercialise le plavix et lui a annoncé que le laboratoire va sortir dès le mois d’octobre le générique de cette molécule conforme au princeps. Elle lui a dit que tous les autres génériques du plavix qui sortiront d’autres labos ne seront pas conformes à

<sup>205</sup> Cote 2757 (09/0117 F).

<sup>206</sup> Cote 2790 (09/0117 F).

<sup>207</sup> Cotes 2813 et 2814 (09/0117 F).

<sup>208</sup> Cote 2822 (09/0117 F).

<sup>209</sup> Cote 2829 (09/0117 F).

<sup>210</sup> Cote 8431 (09/0117 F).

<sup>211</sup> Cote 8431 (09/0117 F).

<sup>212</sup> Cote 2795 (09/0117 F).

*la molécule (la commerciale prétend que la molécule est protégée jusqu'en 2013). Sanofi engagerait même une campagne de communication pour essayer de "démonter" les autres génériques du plavix.*

*Quant est il exactement car cette pharmacienne se demande si la commerciale ne fait pas ça pour obtenir la commande, le Plavix est-il bien générique pour la fin de l'année ? peut elle passer commande auprès de son générique habituel sans problème de conformité à la molécule ? »<sup>213</sup>*

507. De plus, une déléguée de l'Assurance maladie travaillant en région Midi-Pyrénées a indiqué dans son compte rendu de visite avec un médecin les éléments suivants : *« J'ai abordé le sujet du clopidogrel : les labos ont communiqué sur le fait que du fait de la différence de sel, aucune étude n'avait montré l'efficacité des génériques dans certaines indications. Sur des suites de pose de stent, prescrit systématiquement Plavix NS »<sup>214</sup>.*
508. Lors de son audition, cette même déléguée a indiqué les éléments suivants : *« Lors de nos visites sur la délivrance des génériques en général, plusieurs pharmacies nous ont indiqué avoir des difficultés pour substituer le Plavix. C'était notamment dû à des visites de délégués qui disaient que le générique de Plavix avait des sels différents, qu'ils n'avaient pas les mêmes indications, et que seul le générique Winthrop pouvait être substitué. Ils disaient aux pharmacies qu'en délivrant d'autres génériques ils engageaient leur responsabilité »<sup>215</sup>.* Elle ajoute : *« Sur votre question, j'ai entendu ce discours à plusieurs reprises »<sup>216</sup>.*
509. Une pharmacie, située dans la région Midi-Pyrénées, a affirmé, concernant Plavix®, qu'elle *« était elle-même réticente au fait de le substituer car le labo a communiqué sur le fait que les génériques (hors Winthrop) risquaient de provoquer des hémorragies »<sup>217</sup>.*
510. Ces remontées d'information de la CNAMTS montrent que le discours tenu par les visiteurs médicaux et les délégués pharmaceutiques de Sanofi-Aventis a réellement eu pour effet d'instiller le doute et la crainte quant à l'efficacité et à l'innocuité des génériques de Plavix® (hors Clopidogrel Winthrop®).
511. Enfin, les éléments transmis par les groupements de pharmaciens, Réseau Santé et Giropharm, cités aux paragraphes 195 et suivants ci-dessus, font également état d'interrogations, voire d'inquiétude de la part d'un grand nombre de pharmaciens à l'automne 2009 à propos des génériques concurrents de Plavix®. Cette inquiétude était tellement forte qu'elle a conduit ces groupements à rédiger des circulaires d'information spécifiques à l'attention de leurs adhérents, ce qui est tout à fait inhabituel. Ces circulaires montrent que l'inquiétude ressentie par les pharmaciens est directement liée au discours tenu par Sanofi-Aventis, discours que l'un des deux groupements qualifie de *« campagne de désinformation »*.
512. Il résulte de ce qui précède que le discours de Sanofi-Aventis non seulement était de nature à avoir un effet négatif sur les professionnels de la santé, constat suffisant pour fonder une pratique d'abus de position dominante, mais a en outre effectivement eu de tels effets. En influençant à la fois les médecins et les pharmaciens, Sanofi-Aventis a ainsi fait obstacle à la concurrence à deux étapes clés du mécanisme de substitution

---

<sup>213</sup> Cote 2799 (09/0117 F).

<sup>214</sup> Cote 4128 (09/0117 F).

<sup>215</sup> Cote 9020 (09/0117 F).

<sup>216</sup> Cote 9021 (09/0117 F).

<sup>217</sup> Cote 4115 (09/0117 F).

générique : au stade de la prescription, en renforçant significativement le nombre de mentions « non substituable », ce qui permet de limiter le taux de générfication de Plavix® ; au stade de la substitution elle-même, en incitant les pharmaciens à substituer Plavix® par Clopidogrel Winthrop®, au détriment des génériques concurrents.

513. Aucun des arguments avancés par Sanofi-Aventis ne saurait remettre en cause cette conclusion.
- Sur le contexte de réticence généralisée à l'égard des médicaments génériques
514. L'Autorité considère que, dans un contexte de réticence généralisée à l'égard des génériques, largement fondée sur une méconnaissance de la pharmacopée ou des règles juridiques relatives aux brevets ou à la délivrance des AMM, il n'appartient pas à un laboratoire pharmaceutique de princeps, de surcroît en position dominante, d'attiser de tels sentiments. Au contraire, il lui revient une responsabilité particulière, lorsqu'il communique sur les médicaments génériques dans le cadre notamment de la promotion de son auto-générique, de veiller à ne pas abuser de la position qu'il détient sur le marché. En l'occurrence, ainsi que cela ressort des développements précédents, Sanofi-Aventis a manqué à cette responsabilité en adoptant un comportement qui, il faut le rappeler, n'est pas caractérisé par une négligence, mais, de façon objective, par une communication qui, pour habile qu'elle soit, apparaît biaisée, car elle est intrinsèquement de nature à susciter des craintes injustifiées sur les propriétés des produits concurrents de l'intéressée et à avantager les siens pour des motifs qui n'ont rien à voir avec leurs propres mérites.
515. Les arguments présentés par Sanofi-Aventis pour démontrer que la situation de Plavix® n'est pas dissociable d'une réticence généralisée envers les médicaments génériques ne sont pas convaincants.
516. D'une part, il convient de relever que les ordonnances figurant au dossier sont uniquement des exemples, la CNAMTS ne faisant pas de relevé systématique des ordonnances contenant la mention « non substituable »<sup>218</sup>. Cet échantillon montre simplement que les mentions « non substituables » sont particulièrement utilisées dans le cas de Plavix®, puisqu'elles sont deux fois plus nombreuses que pour l'ensemble des autres médicaments.
517. D'autre part, il y a lieu de souligner que le taux de pénétration des génériques n'est pas uniquement déterminé par le nombre de prescriptions comportant la mention « non substituable ». Il peut en effet être également lié aux réticences des patients eux-mêmes à se voir délivrer un médicament générique ainsi qu'à l'approvisionnement des pharmaciens. Quant au taux de 20 % que Sanofi-Aventis semble considérer comme un taux habituel de mentions « non substituables » sur les ordonnances médicales, aucun élément ne permet de corroborer cette allégation.
518. En tout état de cause, il n'est pas nécessaire que les problèmes liés au taux de substitution de Plavix® et au nombre d'ordonnances portant la mention « non substituable » soient uniformément répartis sur l'ensemble du territoire français. À cet égard, les éléments de preuve présentés dans la présente décision mettent en évidence qu'il existait, dans plusieurs régions de France, une inquiétude tout à fait particulière vis-à-vis des génériques de Plavix® et qu'à de nombreuses reprises un nombre important de mentions « non substituable » pour Plavix® a été observé. Les

---

<sup>218</sup> Cote 3631 (09/0117 F).

témoignages sélectionnés par Sanofi-Aventis ne permettent pas de contredire cette constatation.

519. Au contraire, il ressort de ces témoignages individuels que la proportion de mentions « non substituable » ou « NS » dépasse en de nombreux endroits le taux de 20 % avancé par Sanofi-Aventis (« environ 1 ordonnance sur 3 » selon un pharmacien situé à Croix dans le Nord<sup>219</sup>, « dans 40 % des cas » selon un pharmacien situé à Lyon dans le Rhône<sup>220</sup>, « Proportion [environ] 50 % » selon un pharmacien situé à Épernay dans la Marne<sup>221</sup>, voire « à 90 % maintenant » selon un pharmacien situé à Bayonne dans les Pyrénées-Atlantiques<sup>222</sup>). Plusieurs de ces témoignages, dont celui d'un pharmacien situé à Castelnaud<sup>223</sup>, font même état d'un taux en augmentation (« de plus en plus »), ce qui indique une hausse de la méfiance de certains prescripteurs à l'égard des génériques.
520. De même, les comptes rendus de visites de terrain effectuées par les délégués de l'Assurance maladie précédemment cités évoquent un très grand nombre de mentions « non substituable » ou « NS » directement liées à l'inquiétude très forte des professionnels de la santé quant à la bioéquivalence et à la substituabilité des génériques concurrents de Plavix® du fait précisément de leurs différences de sel et d'indications.
521. Ces remontées d'information d'agents de la CNAMTS actifs dans des régions très éloignées les unes des autres montrent que le discours des visiteurs médicaux de Sanofi-Aventis a parfaitement fonctionné, puisque la proportion de mentions « non substituable » sur les ordonnances médicales était tout à fait inhabituelle.
522. Une étude très récente de l'Assurance maladie sur l'utilisation de la mention NS par les médecins confirme cette proportion inhabituelle de mentions « non substituable » pour la molécule de clopidogrel. Cette étude, qui a fait l'objet d'un point presse en date du 6 juin 2012<sup>224</sup>, a été menée dans 100 CPAM et est fondée sur l'analyse d'un échantillon de 12 000 ordonnances.
523. Il ressort de cette étude que, de manière générale, les médecins font un usage globalement limité de la mention « non substituable », la proportion de ces mentions étant de moins de 5 % toutes molécules confondues. L'Assurance maladie indique toutefois qu'il existe d'importantes variations selon les molécules. Or, la molécule présentant le taux de mentions « non substituable » le plus élevé est le clopidogrel, avec 12,6 %.
524. L'Assurance maladie considère à cet égard qu'un taux de mentions « non substituable » élevé est difficilement explicable « lorsqu'il s'agit de molécules très fréquemment prescrites ou indiquées pour des pathologies peu sensibles ». Elle ajoute que « certains facteurs peuvent être avancés tels que le marketing ou les démarches commerciales mis en place sur certains médicaments princeps, l'impact de la notoriété du nom / de l'image de certains médicaments... ».
525. L'Assurance maladie précise que, « pour une molécule majeure comme le clopidogrel [...], la diminution du taux de NS, lorsque celui-ci n'est pas justifié ou indiqué, constitue un enjeu important pour l'optimisation et la juste allocation des ressources de l'Assurance Maladie ».

---

<sup>219</sup> Cote 7822 (09/0117 F).

<sup>220</sup> Cote 7808 (09/0117 F).

<sup>221</sup> Cote 7856 (09/0117 F).

<sup>222</sup> Cote 7817 (09/0117 F).

<sup>223</sup> Cote 3366 (09/0117 F).

<sup>224</sup> Cotes 12299 à 13205 (09/0117 F).

526. Les résultats de cette étude de l'Assurance maladie ont été repris dans la presse. Un article paru dans Le Figaro le 6 juin 2012 indique notamment que « *Sans surprise, l'anti-agrégant plaquettaire Plavix de Sanofi, qui a largement mené campagne auprès des médecins contre les génériques de son médicament-phare, est le traitement le mieux protégé, avec 12,6 % de mentions "non substituable ou NS" »*<sup>225</sup>.
527. Cette étude de l'Assurance maladie démontre encore plus que les génériques de Plavix® ont fait et continuent de faire l'objet d'une méfiance tout à fait particulière et tout à fait inhabituelle parmi les professionnels de la santé.
528. Quant à l'étude BVA invoquée par Sanofi-Aventis en réponse à cette étude de l'Assurance maladie, il suffit de relever qu'elle concerne les mentions « NS » toutes molécules confondues et qu'elle ne se prononce donc pas sur les raisons pouvant expliquer le nombre particulièrement élevé de ces mentions pour le clopidogrel.
529. Enfin, en ce qui concerne l'argument selon lequel les médecins généralistes apposent la mention « non substituable » pour respecter les prescriptions des cardiologues, il convient de rappeler que la prescription d'un cardiologue ne comportant pas la mention « non substituable » peut donner lieu à la délivrance de n'importe quel générique inscrit au répertoire des génériques. L'apposition de la mention « non substituable » par un généraliste entraînerait donc un changement de spécialité pour le patient, de la spécialité générique vers la spécialité de référence.
530. S'agissant plus précisément de l'influence des « *leaders d'opinion* » évoquée par la CNAMTS<sup>226</sup>, l'Autorité relève tout d'abord que les propos de certains professeurs de cardiologie reconnus ne sont pas intervenus lors de la sortie des génériques concurrents de Plavix®, mais plusieurs mois après, à un moment où le discours délivré par les visiteurs médicaux de Sanofi-Aventis avait déjà produit ses effets auprès des professionnels de la santé.
531. L'Autorité relève également que ces propos d'ordre médical ne sont pas intervenus spontanément, mais plutôt en réponse à des questions de confrères, toutes liées à des « rumeurs » sur les génériques de Plavix®. C'est le cas notamment du professeur Gilles A..., professeur de cardiologie à l'Institut de cardiologie de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris<sup>227</sup> et du professeur Yves Z..., secrétaire général de la société française de cardiologie<sup>228</sup>. Ainsi, au-delà de l'opinion personnelle de ces professeurs, leur intervention dans le débat est une nouvelle démonstration de l'existence des très fortes inquiétudes sur le sujet parmi les médecins. Ces interventions sont une simple conséquence de ces inquiétudes, et non une de leurs causes.
- Sur l'absence d'explication alternative au comportement des professionnels de la santé
532. Aucun des autres facteurs avancés par Sanofi-Aventis pour tenter d'expliquer le comportement des professionnels de la santé vis-à-vis des génériques concurrents de Plavix® ne saurait être accueilli.
533. Tout d'abord, les rejets de remboursement de certains génériques concurrents de Plavix® invoqués par Sanofi-Aventis sont uniquement dus à un problème informatique survenu au sein de la CNAMTS au mois d'octobre 2009, qui a entraîné l'absence de

---

<sup>225</sup> Cote 12295 (09/0117 F).

<sup>226</sup> Cote 2620 (09/0117 F).

<sup>227</sup> Cote 744 (09/0117 F).

<sup>228</sup> Cote 568 (09/0117 F).

certains génériques nouvellement commercialisés de la base tarifaire pendant seulement huit à neuf jours<sup>229</sup>.

534. Ensuite, s'agissant de l'inscription au répertoire des génériques, qui est obligatoire pour qu'une spécialité générique puisse être substituée à une spécialité de référence libellée en nom de marque, l'Autorité observe que certains génériques de Plavix® n'ont effectivement été inscrits que le 19 décembre 2009. Toutefois, outre le fait que de nombreux génériques de Plavix® étaient inscrits au répertoire dès le 27 octobre 2009, cette circonstance ne saurait avoir empêché le développement des génériques de Plavix®. En effet, la stagnation, puis la baisse du taux de substitution de Plavix® se sont produites au début de l'année 2010. Or, à ce moment-là, il n'existait plus aucun problème d'inscription des génériques de Plavix® au répertoire des génériques et les pharmaciens pouvaient alors substituer l'ensemble des génériques du clopidogrel présents sur le marché.
535. Enfin, en ce qui concerne le prétendu effet immédiat et durable des retraits de lots des génériques commercialisés par Ratiopharm et Sandoz à base de bésilate de clopidogrel, intervenus au mois de mars 2010, l'Autorité constate tout d'abord que ces retraits ne sont pas liés à une non-conformité des produits, mais à un non-respect par les sites de production en cause des bonnes pratiques européennes de fabrication des médicaments. En conséquence, et par mesure de précaution, les autorités européennes ont demandé le rappel des lots concernés<sup>230</sup> et, dans une information datée 26 mars 2010, l'Afssaps a indiqué « *qu'aucun signal qui pourrait faire craindre un impact de ces non-conformités sur la santé des patients n'a été relevé* »<sup>231</sup>.
536. L'Autorité relève ensuite que Sanofi-Aventis ne démontre en rien que ces retraits de lots auraient eu un « *retentissement considérable* » auprès de l'ensemble des professionnels de la santé. En effet, elle ne fournit qu'un seul témoignage direct d'un professionnel de la santé évoquant cette question et cite ensuite, de manière tronquée, l'audition du professeur Z..., représentant de la Société française de cardiologie (SFC)<sup>232</sup>, puis celle du professeur A....
537. Dans son audition, le professeur Z... a effectivement mentionné que la SFC avait reçu des retours de confrères interpellés par le retrait de lots de certains génériques. Il s'est ensuite exprimé à titre personnel et a indiqué :

*« J'ai été sollicité par une dizaine de confrères (médecins généralistes, mais surtout des cardiologues) me demandant l'attitude à avoir face aux patients présentant un SCA et face à la substitution par le pharmacien. Ils se posaient cette question par rapport au risque pour le patient si le générique est moins efficace, avec au bout du compte un risque de thrombose aigu potentiellement mortel. Je leur ai fait part de mon opinion en tant qu'enseignant universitaire en leur expliquant qu'on est certain que Plavix® est efficace compte tenu de toutes les études en notre possession, que forcément la copie conforme (autogénérique en l'espèce) l'est aussi, et que concernant les autres génériques, les études de bioéquivalence autorisent leur commercialisation. C'est la première fois que j'ai été sollicité suite au lancement de génériques. Je ne souhaite pas fournir le nom de ces confrères.*

---

<sup>229</sup> Cotes 2620 à 2621 (09/0117 F).

<sup>230</sup> Communiqué de presse de l'Afssaps du 25 mars 2010, fourni par Sanofi-Aventis France en Annexe 7 de ses observations.

<sup>231</sup> Information de l'Afssaps du 26 mars 2010, fournie par Sanofi-Aventis France en Annexe 7 de ses observations.

<sup>232</sup> Cote 568 (09/0117 F).

*Je ne suis pas surpris que ces confrères m'aient sollicité pour le clopidogrel, connaissant d'une part la réticence des médecins à prescrire des génériques, et le risque potentiel d'une quelconque moindre efficacité d'un générique de clopidogrel (risque de thrombose aiguë) avec le souci porté au problème de la responsabilité légale en tant que praticien d'autre part. »*

538. Les contacts du professeur Z... avec certains de ses confrères ne portaient donc pas sur la question des retraits de certains génériques demandés par l'Afssaps, mais sur celle de l'utilisation des génériques de Plavix® dans l'indication SCA qui figure précisément au cœur du discours développé par Sanofi-Aventis auprès des professionnels de la santé afin de limiter l'entrée des génériques concurrents sur le marché. Cela démontre que cette question était bien plus importante dans l'esprit des médecins que les retraits ponctuels intervenus en mars 2010.
539. Quant à l'audition du professeur A..., l'Autorité observe qu'elle contient de longs développements consacrés à la confusion des médecins à propos de l'indication SCA<sup>233</sup>, à la suite desquels figure la phrase suivante : « *Le retrait de certains lots de génériques de Plavix n'a fait qu'apporter de l'eau au moulin et refroidir les cardiologues* ». Cela démontre de nouveau l'impact tout à fait secondaire de ces retraits, par rapport aux questions d'indication et de différence de sels.
540. Par ailleurs, il ressort des témoignages recueillis au cours de l'instruction que les retraits de lots en mars 2010 n'ont eu qu'une influence très limitée sur les professionnels de la santé qui ne mentionnent presque jamais cette question. De même, les remontées fournies par la CNAMTS, à l'exception d'un bulletin du centre de pharmacovigilance de Limoges<sup>234</sup>, n'évoquent pas ces retraits.
541. Enfin, l'Autorité relève que le 26 mars 2010, soit le lendemain du premier communiqué de l'Afssaps relatif à ces retraits de lots, Sanofi-Aventis a publié un communiqué de presse dans lequel elle confirmait « *la Qualité et la Disponibilité de Plavix®, Iscover® et Clopidogrel Winthrop®* »<sup>235</sup>. Ce communiqué reprenait certains éléments centraux de la communication de Sanofi-Aventis auprès des professionnels de la santé. Il insistait ainsi de nouveau sur la différence de sel existant entre les génériques de clopidogrel et les propres produits de Sanofi-Aventis, en indiquant que le rappel « *visait certaines autres préparations de clopidogrel (bésilate de clopidogrel) distribuées en Europe* ». Il continuait plus loin : « *Plavix®, Iscover® et Clopidogrel Winthrop® contiennent un sel d'hydrogènesulfate de clopidogrel et tous les lots correspondants sont fabriqués dans des centres de fabrication appartenant au Groupe et conformes aux BPF* ».
542. Or, comme indiqué ci-dessus, les retraits de lots demandés par les autorités européennes n'étaient pas liés à un problème dans la composition des génériques de clopidogrel concernés, mais à une absence de conformité du site de production de ces spécialités. La référence aux sels est donc sans pertinence dans ce contexte.
543. Dans ce même communiqué de presse, Sanofi-Aventis ajoutait : « *Plavix® présente un profil d'efficacité et de tolérance bien établi dans la prévention des événements liés à l'athérombose* ».
544. Si les retraits de lots du mois de mars 2010 n'ont eu qu'un impact limité sur les professionnels de la santé, ils ont toutefois fourni à Sanofi-Aventis une nouvelle

---

<sup>233</sup> Cote 748 (09/0117 F).

<sup>234</sup> Cote 2775 (09/0117 F).

<sup>235</sup> Cotes 12316 et 12317 (09/0117 F).

opportunité de développer un discours de nature à renforcer les craintes de ces derniers sur les génériques concurrents de Plavix®.

545. Il résulte de ce qui précède qu'aucune des raisons avancées par Sanofi-Aventis ne saurait expliquer la stagnation, puis l'évolution à la baisse de la courbe de substitution de Plavix® à compter du début de l'année 2010.

– Sur l'impact de la visite médicale

546. En ce qui concerne l'impact prétendument limité de la visite médicale sur les professionnels de la santé, il convient de renvoyer aux développements consacrés à cette question aux paragraphes 352 et suivants ci-dessus. L'Autorité souligne également que, si la visite médicale avait aussi peu d'impact auprès des médecins que le prétend Sanofi-Aventis, les laboratoires pharmaceutiques n'emploieraient certainement pas une force commerciale aussi nombreuse et présente sur tout le territoire national. Il faut rappeler à cet égard que, pour la seule promotion de Plavix®, Sanofi-Aventis a refacturé à l'entreprise commune qu'elle a constituée avec BMS plus de 18 millions d'euros de frais en 2009.

547. Il résulte de tout ce qui précède que les génériques concurrents de Plavix® ont fait l'objet, de la part des professionnels de la santé, et notamment des médecins, d'une méfiance tout à fait singulière, perceptible sur l'ensemble du territoire français. Cette méfiance singulière ne peut s'expliquer de manière objective, puisque les génériques concurrents de Plavix® ont fait l'objet d'une AMM par les autorités de santé, que cette AMM n'a pas été contestée juridiquement par le laboratoire de princeps et que, dans le cadre de la pharmacovigilance, il n'a été signalé aucun problème particulier lié au traitement sous génériques concurrents de Plavix®. Cette méfiance est en revanche à mettre en lien avec le discours de Sanofi-Aventis, qui a cherché à susciter le doute et l'inquiétude auprès des professionnels de la santé et qui y est effectivement parvenu dans une large mesure.

548. Outre ces effets sur les professionnels de la santé, l'Autorité relève au surplus que des effets plus généraux ont été constatés directement sur le marché du clopidogrel commercialisé en ville.

#### *Sur les effets de la pratique mise en œuvre par Sanofi-Aventis sur le marché du clopidogrel*

##### ◆ Arguments de Sanofi-Aventis

549. Sanofi-Aventis estime tout d'abord que la pratique qui lui est reprochée n'a eu aucun impact sur la courbe de substitution de Plavix®. Elle fait observer à cet égard que la générfication de Plavix® a très bien démarré à l'automne 2009 et que, le ralentissement ayant été observé postérieurement à la fin de ladite pratique, il ne peut être lié à cette dernière.

550. L'entreprise conteste en particulier le fait que la visite médicale puisse avoir un effet progressif et s'appuie à cette fin, d'une part, sur les éléments fournis par la CNAMTS et, d'autre part, sur les effets immédiats des retraits de lots de certains génériques en mars 2010 et de la grève de substitution des pharmaciens initiée par la chambre syndicale des pharmaciens de l'Hérault.

551. Sanofi-Aventis affirme ensuite que les retraits de lots ont eu pour effet de provoquer la suspicion sur l'ensemble des génériques et sont la cause de la baisse du taux de substitution de Plavix® à cette époque.

552. L'entreprise mise en cause conteste en outre la comparaison du taux de substitution de la molécule de clopidogrel avec les taux de huit autres molécules effectuée par les services d'instruction de l'Autorité pour démontrer la réalité du profil atypique de la courbe de généralisation de Plavix®. Elle estime que seules les molécules ayant fait l'objet d'une généralisation en 2009 devraient être utilisées aux fins de comparer les taux de substitution.
553. Sanofi-Aventis fait également valoir que le clopidogrel n'est pas la seule molécule à ne pas avoir atteint les objectifs fixés par la CNAMTS pour 2010 au sein de l'avenant n° 5 à l'accord fixant des objectifs de délivrance des spécialités génériques signées avec les pharmaciens. Elle en conclut que ces objectifs de la CNAMTS ne sont pas la référence absolue.

◆ Appréciation de l'Autorité

554. Si le taux de substitution de Plavix® a initialement connu une hausse rapide, la stagnation précoce, puis la baisse constante de ce taux dès le mois de mars 2010, soit environ cinq mois après la sortie des premiers génériques de Plavix®, sont tout à fait inhabituels. En effet, de nombreux laboratoires génériqueurs étaient présents dès le départ sur le marché concerné, ce qui promettait des volumes importants et un chiffre d'affaires élevé. De plus, en raison des mesures réglementaires d'incitation à la substitution, et notamment celles concernant les remises supplémentaires autorisées, la généralisation de Plavix® constituait une opportunité économique intéressante pour les pharmaciens.
- Sur la diffusion progressive du discours de Sanofi-Aventis auprès des professionnels de la santé
555. L'Autorité relève ensuite que le discours développé par Sanofi-Aventis a été transmis aux visiteurs médicaux fin août début septembre 2009 lors de séminaires de formation, qui l'ont ensuite diffusé de façon très progressive à l'ensemble des médecins concernés. En effet, les portefeuilles attribués à chaque visiteur médical sont très importants et peuvent compter plusieurs centaines de médecins<sup>236</sup>. Un visiteur médical ne peut donc rencontrer l'ensemble des médecins qui lui sont attribués qu'en plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Selon Sanofi-Aventis elle-même, les médecins régulièrement visités par les visiteurs médicaux le sont en moyenne tous les deux mois<sup>237</sup>.
556. Par ailleurs, il ressort de certains éléments figurant au dossier que, à la suite d'une première entrevue avec les visiteurs médicaux de Sanofi-Aventis, de nombreux médecins n'avaient pas encore une opinion bien arrêtée sur l'innocuité des génériques de Plavix® et ont donc souhaité discuter de ces questions avec des confrères ou avec des représentants des autorités publiques compétentes.
557. Comme indiqué précédemment, le professeur Z... a été sollicité par une dizaine de confrères à ce sujet<sup>238</sup> et le professeur A... a déclaré : « *Dans le cadre d'interventions et de cours que j'ai assurés, et d'appels téléphoniques que j'ai reçus de confrères cardiologues, ceux-ci m'ont dit : « j'ai ce problème : pour les patients souffrant d'un SCA et ayant fait l'objet de la pose d'un stent, j'ai entendu dire par la "rumeur" que la prise d'un générique de Plavix® augmente le risque de survenue de la thrombose du*

---

<sup>236</sup> Voir les portefeuilles de médecins fournis par Sanofi-Aventis, cotes 3990 à 4036 (09/0117 F).

<sup>237</sup> Cote 3912 (09/0117 F).

<sup>238</sup> Cote 568 (09/0117 F).

*stent. Cette rumeur est-elle légitime ? Que faire ? Peut-on substituer sans mettre en danger la vie de notre patient stenté ? »<sup>239</sup>.*

558. La CNAMTS a quant à elle reçu des courriers de praticiens et des remontées de terrain évoquant des interrogations quant aux sels et aux indications des génériques de Plavix®, qui l'ont conduite à établir un argumentaire de réponse à la fin de l'année 2009<sup>240</sup>.
559. Une fois l'opinion du médecin arrêtée sur les génériques concurrents de Plavix®, les conséquences sur les prescriptions, et donc sur la délivrance de ces derniers pouvaient ne pas être immédiates, puisque selon les informations fournies par la CNAMTS les prescriptions de clopidogrel sont renouvelées en moyenne une fois toutes les sept semaines<sup>241</sup>.
560. Beaucoup de patients ont donc pu se voir délivrer des génériques de Plavix® par le pharmacien, avant de revoir leur médecin pour le renouvellement de leur ordonnance. Ce mécanisme est confirmé par une remontée d'un pharmacien qui indique « *substitue bien lors de la 1<sup>ère</sup> délivrance (95 %), mais après passage du client chez le cardiologue [le taux] est à 80 %* »<sup>242</sup>. De même, une déléguée de l'Assurance maladie a indiqué : « *Des patients qui étaient sous génériques sont mis sous Plavix non substituable à nouveau par les cardiologues et un centre hospitalier. D'habitude, les cardiologues préfèrent que leurs patients conservent le même médicament s'ils le supportent bien, mais là ils n'hésitent pas à revenir sous Plavix* »<sup>243</sup>. Ces éléments démontrent l'évolution dans le temps des délivrances faites aux patients.
561. Par conséquent, il est avéré que le discours développé par Sanofi-Aventis s'est progressivement diffusé auprès des professionnels de la santé et a conduit à partir du début de l'année 2010 à un plafonnement de la substitution, puis à une baisse lente, mais constante de celle-ci.
562. Les éléments fournis par la CNAMTS ne contredisent en aucune manière cette analyse. En particulier, la courbe de substitution de Plavix® montre simplement que la baisse du taux de généralisation est un mouvement de long terme, qui n'a été affecté que de manière marginale par les retraits de certains lots de génériques ainsi que par la grève de la substitution de certains pharmaciens, liée non pas à des considérations d'ordre médical ou scientifique, mais uniquement à des enjeux purement économiques<sup>244</sup>, et qui s'est essentiellement concentrée sur deux semaines du mois de mai 2010.
563. Certes, les retraits de certains lots de génériques des laboratoires Sandoz et Ratiopharm ont eu, de manière évidente, un impact immédiat sur les parts de marché de ces deux laboratoires entre le mois de mars 2010 et le mois d'avril 2010<sup>245</sup>, puisque les pharmaciens ont cessé de délivrer leurs produits. Concernant la grève de la substitution des pharmaciens, elle a également eu un impact immédiat. En effet, dès lors qu'un pharmacien décide de ne plus procéder à la substitution, les ventes de génériques cessent immédiatement. Toutefois, cet impact a été très réduit et limité dans le temps, puisque la grève n'a été que très peu suivie.

---

<sup>239</sup> Cote 744 (09/0117 F).

<sup>240</sup> Cote 2621 (09/0117 F).

<sup>241</sup> Cote 11442 (09/0117 F).

<sup>242</sup> Cote 4106 (09/0117 F).

<sup>243</sup> Idem.

<sup>245</sup> Cote 8803 (09/0117 F).

564. Ainsi, une pratique ou un événement qui touche directement les pharmaciens pourra avoir un effet immédiat, car le pharmacien est le dispensateur du médicament. Mais le discours de Sanofi-Aventis auprès des médecins visait à inciter ceux-ci à s'opposer à la délivrance de génériques en apposant la mention « non substituable ». Avant que cette pratique n'ait un effet, il fallait donc que les médecins reçoivent la visite d'un visiteur médical de Sanofi-Aventis, qu'ils prennent une décision sur la conduite à tenir vis-à-vis des génériques concurrents de Plavix®, puis qu'ils voient leurs patients et leur délivrent une ordonnance portant cette mention. Il est donc logique que l'effet du discours des visiteurs médicaux auprès des prescripteurs se soit fait sentir progressivement dans le temps.
- Sur l'impact des retraits de certains lots de génériques
565. S'agissant de l'argument selon lequel les retraits de certains lots de génériques commercialisés par Ratiopharm et Sandoz au mois de mars 2010 auraient eu pour effet de provoquer la suspicion sur l'ensemble des génériques concurrents de Plavix®, il a déjà été démontré que cet événement n'avait eu qu'un retentissement secondaire auprès des professionnels de la santé. De même, aucun élément figurant au dossier ne permet de considérer qu'il a eu, en plus d'un impact sensible et immédiat sur les parts de marché des deux laboratoires concernés, un impact significatif sur le taux de substitution de Plavix® en général. Au contraire, l'Autorité relève que la stagnation, puis la baisse de ce taux ont suivi une tendance de fond, initiée dès le début de l'année 2010, soit avant les retraits en cause.
- Sur la comparaison de la générfication de Plavix® avec celle d'autres molécules
566. En ce qui concerne la comparaison du taux de générfication de Plavix® avec celui des huit molécules utilisées par les services d'instruction de l'Autorité, force est de constater que Sanofi-Aventis ne démontre en rien que ces molécules ne pourraient être utilisées pour effectuer une telle comparaison, et ce d'autant plus que c'est précisément elle qui les a proposées dans le cadre de la procédure de mesures conservatoires.
567. La comparaison proposée par Sanofi-Aventis dans ses observations sur la base du seul critère de l'année de générfication ne saurait être retenue, dès lors qu'elle ne prend pas en compte certains facteurs déterminants pour le succès de la substitution générique, tels que les volumes et le chiffre d'affaires, le prix et la marge, le nombre de génériqueurs présents sur le marché ou encore d'éventuelles difficultés objectives pouvant entraver l'entrée des génériques.
568. Les éléments obtenus auprès de la CNAMTS le 19 avril 2012 en réponse à une demande d'information<sup>246</sup> confortent cette conclusion selon laquelle les molécules nouvellement citées par Sanofi-Aventis ne sont en aucune manière comparables avec le clopidogrel.
569. En ce qui concerne les molécules pour lesquelles la CNAMTS avait fixé des objectifs de substitution pour 2010, il y a lieu de souligner que, d'une part, la plupart de ces molécules ne sont pas comparables au clopidogrel, pour les mêmes raisons que celles qui viennent d'être développées, et, d'autre part, les autres molécules présentent des taux de substitution importants, en hausse constante, et proches voire dépassant l'objectif fixé par la CNAMTS.

---

<sup>246</sup> Voir cotes 11447 à 11518 (09/0117 F).

570. Il résulte de tout ce qui précède que, même en retenant les hypothèses les plus conservatrices et sans se fonder exclusivement sur les seuls objectifs fixés par la CNAMTS, le taux de substitution de Plavix® suit un profil très atypique. En effet, malgré des volumes et un chiffre d'affaires très important ainsi qu'un grand nombre de laboratoires génériqueurs présents sur le marché, ce taux a connu une baisse continue pendant de très nombreux mois, ce qui n'est le cas d'aucune autre molécule comparable. Cette évolution est telle qu'elle ne peut être attribuable qu'à la pratique mise en œuvre par Sanofi-Aventis auprès des professionnels de la santé.

***Sur le lien entre le discours dénigrant et la position dominante de Sanofi-Aventis***

571. Sanofi-Aventis considère que le lien entre le discours qui lui est reproché et sa position dominante n'est pas démontré.
572. L'Autorité relève à cet égard que Sanofi-Aventis a commercialisé Plavix® pendant plus de dix ans avant de perdre en 2009 le monopole qu'elle détenait sur la molécule de clopidogrel, en raison notamment de l'expiration de ses droits de propriété intellectuelle. Or, bien que confrontée à l'arrivée soudaine de nombreux concurrents sur le marché du clopidogrel, Sanofi-Aventis conserve de toute évidence une notoriété remarquable.
573. Comme indiqué au paragraphe 43 ci-dessus, plus de 115 millions de patients dans le monde ont en effet été traités par ce médicament depuis 1998. Ainsi que cela ressort de la « *Plateforme de communication Prescripteur Plavix* » élaborée par Sanofi-Aventis à destination de ses visiteurs médicaux, « *Plavix est un des pivots de la prise en charge thérapeutique des patients à haut risque de récurrence d'événements cardiovasculaires majeurs* ».
574. Sur la base de cette expérience clinique que ne peuvent pas détenir, par définition, des concurrents nouvellement entrés sur le marché, Sanofi-Aventis bénéficie donc d'un niveau de confiance et de notoriété inégalables.
575. De plus, Sanofi-Aventis dispose d'une force commerciale très importante, et notamment de nombreux visiteurs médicaux qui assurent la promotion régulière Plavix® auprès des médecins. Or, comme détaillé ci-dessus, la visite médicale constitue un élément majeur de la formation et de l'information des médecins en France et a un impact certain sur leur prise de décision. Sanofi-Aventis demeure donc en contact constant avec les médecins prescripteurs français, aussi bien pour la promotion de Plavix® que pour celle d'autres produits, ce qui n'est pas le cas des laboratoires génériqueurs.
576. En outre, ainsi que cela a déjà été indiqué, Sanofi-Aventis est l'organisateur de nombreux congrès, portant notamment sur les pathologies traitées par le clopidogrel, comme par exemple les « *Universités de l'Athérombose* »<sup>247</sup>.
577. Enfin, à l'instar de l'opérateur GEG mis en cause dans la décision n° 09-D-14, précitée, force est de constater que, dans le cadre de la présente affaire, Sanofi-Aventis s'est érigée, grâce au discours qu'elle a tenu auprès des professionnels de la santé, en juge de l'efficacité et de l'innocuité de produits de ses concurrents nouvellement arrivés sur le marché, alors même que ces derniers avaient reçu, de la part des autorités de santé compétentes, une autorisation de mise sur le marché. Sanofi-Aventis est donc sortie de

---

<sup>247</sup> Cotes 2057 à 2059 (09/0117 F).

son rôle en se substituant *de facto* aux autorités de santé, et a mobilisé à cet effet sa puissance de marché.

578. Il existe donc un lien direct entre la position dominante de Sanofi-Aventis et la pratique en cause : c'est cette position dominante, et notamment la notoriété et la confiance qui en découlent et que Sanofi-Aventis était seule à détenir, qui a permis à l'entreprise de donner sa pleine efficacité à sa stratégie consistant à dénigrer les produits de ses concurrents au bénéfice de ceux qu'elle-même offrait sur le marché dominé.

#### *Sur la durée de la pratique*

579. Il résulte de l'examen des différents éléments de preuve figurant au dossier que le discours en cause, tel qu'il a été délivré aux professionnels de la santé par Sanofi-Aventis, a été véritablement initié à compter des séminaires de formation qui se sont déroulés fin août début septembre 2009 à destination des visiteurs médicaux et des délégués pharmaceutiques. Ce discours a ensuite été relayé pendant un cycle de promotion qui s'est achevé au mois de janvier 2010<sup>248</sup>.
580. Certes, ainsi que le fait valoir la mise en cause, il s'agit de communications purement internes, qui en soi ne pourraient constituer une pratique anticoncurrentielle, un discours dénigrant devant faire l'objet d'une diffusion externe. Cependant, dès lors que le contenu du discours présenté aux visiteurs médicaux et aux délégués pharmaceutiques a effectivement été diffusé à l'extérieur de l'entreprise, les activités préparatoires de définition et de diffusion interne du discours, lorsqu'elles sont nécessaires à la mise en œuvre effective de la pratique de dénigrement, en font partie intégrante.
581. Par conséquent, rien ne justifie de ne pas tenir compte des séminaires de rentrée de fin août début septembre 2009 organisés par Sanofi-Aventis pour déterminer la durée de la pratique mise en œuvre par celle-ci.
582. En tout état de cause, les visiteurs médicaux et les délégués pharmaceutiques de Sanofi-Aventis ont commencé leurs visites des professionnels de la santé durant le mois de septembre 2009, comme le montrent plusieurs pièces figurant au dossier<sup>249</sup>.
583. Partant, l'Autorité considère que la pratique en cause trouve son origine dans des actions de communication qui se sont succédé du début du mois de septembre 2009 jusqu'à la fin du mois de janvier 2010, soit cinq mois. Pour autant, ses effets se sont poursuivis bien au-delà, puisque le taux de généralisation de Plavix® est resté relativement bas pendant de très nombreux mois.

#### *Conclusion sur l'abus de position dominante mis en œuvre par Sanofi-Aventis*

584. Sanofi-Aventis a mis en place une stratégie de dénigrement à l'encontre des génériques concurrents de Plavix® et de Clopidogrel Winthrop®, à partir d'actions de communication mises en œuvre pendant cinq mois, de début septembre 2009 à janvier 2010. Cette pratique a eu pour effet de limiter durablement l'entrée de ces génériques sur le marché français du clopidogrel commercialisé en ville. Elle constitue un abus de position dominante prohibé par l'article L. 420-2 du code de commerce et l'article 102 TFUE.

---

<sup>248</sup> Voir par exemple cotes 4291 et 7953 (09/0117 F).

<sup>249</sup> Par exemple, cotes 99, 101 et 109 (09/0117F).

## 2. SUR LE GRIEF D'ENTENTE ENTRE SANOFI-AVENTIS ET BMS

585. L'article 101, paragraphe 1, TFUE interdit comme étant incompatibles avec le marché intérieur tous accords entre entreprises, toutes décisions d'associations d'entreprises et toutes pratiques concertées susceptibles d'affecter le commerce entre États membres et qui ont pour objet ou pour effet d'empêcher, de restreindre ou de fausser le jeu de la concurrence au sein du marché intérieur.
586. De même, l'article L. 420-1 du code de commerce prohibe les actions concertées, conventions, ententes expresses ou tacites entre les entreprises lorsqu'elles ont pour objet ou peuvent avoir pour effet d'empêcher, de restreindre ou de fausser le jeu de la concurrence sur un marché.
587. En l'espèce, il est reproché à Sanofi-Aventis et à BMS de s'être entendues afin d'établir et de diffuser, entre le mois de septembre 2009 et le mois de janvier 2010, un discours dénigrant à l'encontre des médicaments génériques de Plavix® auprès des médecins prescripteurs, et ce au travers de leurs réseaux respectifs de visiteurs médicaux.
588. Les pièces figurant au dossier ne permettent cependant pas d'établir l'existence d'une telle entente entre Sanofi-Aventis et BMS. En particulier, il ne ressort pas, à suffisance, des éléments figurant aux paragraphes 116 et suivants ci-dessus que BMS a mis en œuvre une communication quasiment identique à celle de Sanofi-Aventis, de concert avec cette dernière, auprès des médecins prescripteurs.
589. Partant, il convient de considérer que le grief d'entente n'est pas établi.

### D. SUR L'IMPUTABILITÉ DE LA PRATIQUE COMMISE PAR SANOFI-AVENTIS

#### a) Arguments de Sanofi

590. Sanofi<sup>250</sup> soutient que la présomption selon laquelle une société mère détenant la totalité ou la quasi-totalité du capital de sa filiale exerce sur le comportement de cette dernière une influence déterminante, telle que définie par les juridictions de l'Union, constitue un mode de preuve qui se distingue des règles de fond et qui relève, par conséquent, du principe d'autonomie procédurale. L'Autorité ne pourrait dès lors appliquer cette présomption aux affaires relevant de sa compétence.
591. Ensuite, Sanofi fait valoir que les juridictions françaises n'ont jamais fait application de cette présomption dans le cas de filiales détenues à 100 % par leurs sociétés mères, mais se fondent uniquement sur un ensemble d'indices concrets et convergents pour démontrer l'absence d'autonomie de la filiale en cause.
592. Enfin, Sanofi considère que cette présomption ne peut être appliquée par l'Autorité, car elle porterait atteinte aux principes de responsabilité personnelle et d'individualisation des peines.

---

<sup>250</sup> Depuis le 6 mai 2011, Sanofi-Aventis SA est devenue Sanofi SA.

## **b) Le droit applicable**

593. Il résulte d'une jurisprudence constante que les articles 102 TFUE et L. 420-2 du code de commerce visent les infractions commises par des entreprises.
594. La notion d'entreprise doit être comprise comme désignant une unité économique, même si, du point de vue juridique, celle-ci est constituée de plusieurs personnes physiques ou morales. C'est cette entité économique qui doit, lorsqu'elle enfreint les règles de concurrence, répondre de cette infraction, conformément au principe de responsabilité personnelle (voir, notamment les arrêts de la Cour de justice du 10 septembre 2009, *Akzo Nobel e.a./Commission*, C-97/08 P, Rec. p. I-08237, points 55 et 56, et du 20 janvier 2011, *General Quimica/Commission*, C-90/09 P, Rec. p. I-0001, point 36 ; voir, également l'arrêt de la cour d'appel de Paris du 29 mars 2012, *Lacroix Signalisation e.a.*, p. 18 et 20).
595. Ainsi, au sein d'un groupe de sociétés, le comportement d'une filiale peut être imputé à la société mère notamment lorsque, bien qu'ayant une personnalité juridique distincte, cette filiale ne détermine pas de façon autonome son comportement sur le marché, mais applique pour l'essentiel les instructions qui lui sont données par la société mère, eu égard en particulier aux liens économiques, organisationnels et juridiques qui unissent ces deux entités juridiques (arrêts *Akzo Nobel e.a./Commission*, précité, point 58, *General Quimica/Commission*, point 37, et *Lacroix Signalisation e.a.*, précité, pp. 18 et 19).
596. Dans le cas particulier où une société mère détient, directement ou indirectement par le biais d'une société interposée, la totalité ou la quasi-totalité du capital de sa filiale auteur d'un comportement infractionnel, il existe une présomption selon laquelle cette société mère exerce une influence déterminante sur le comportement de sa filiale. Dans cette hypothèse, il suffit pour l'autorité de concurrence de rapporter la preuve de cette détention capitalistique pour imputer le comportement de la filiale auteur des pratiques à la société mère. Il est possible à la société mère de renverser cette présomption en apportant des éléments de preuve susceptibles de démontrer que sa filiale détermine de façon autonome sa ligne d'action sur le marché. Si la présomption n'est pas renversée, l'Autorité de concurrence sera en mesure de tenir la société mère pour solidairement responsable pour le paiement de la sanction infligée à sa filiale (*Akzo Nobel e.a./Commission*, précité, points 60 et 61, *General Quimica/Commission*, points 39 et 40, et *Lacroix Signalisation e.a.*, précité, p. 19-20).
597. Ainsi que l'a rappelé la cour d'appel de Paris dans son arrêt *Lacroix Signalisation e.a.*, précité, ces règles d'imputabilité, qui découlent de la notion d'entreprise visée aux articles 101 TFUE et 102 TFUE, relèvent des règles matérielles du droit européen de la concurrence. L'interprétation qu'en donnent les juridictions européennes s'impose donc aux autorités nationales de concurrence lorsqu'elles appliquent le droit européen ainsi qu'aux juridictions qui les contrôlent (voir également, en ce sens, l'arrêt de la Cour de justice du 4 juin 2009, *T-Mobile Netherlands e.a.*, C-8/08, Rec. p. I-04529, points 49 et 50). L'argument avancé par Sanofi et tiré du principe d'autonomie procédurale ne peut donc être retenu.
598. Par ailleurs, comme l'ont rappelé les juridictions tant internes que de l'Union, cette présomption est compatible avec les principes de responsabilité personnelle et d'individualisation des peines. En effet, lorsqu'une entité économique enfreint les règles de concurrence, il lui incombe, selon le principe de la responsabilité personnelle, de répondre de cette infraction. Ce n'est pas une relation d'instigation relative à l'infraction

entre la société mère et sa filiale ni, à plus forte raison, une implication de la première dans ladite infraction, mais le fait qu'elles constituent une seule entreprise au sens du droit de la concurrence qui conduit à tenir la société mère pour responsable de l'infraction commise par l'intermédiaire de sa filiale et à lui adresser la décision imposant une sanction pécuniaire (voir, en ce sens, outre les arrêts cités au point 594 ci-dessus, l'arrêt de la Cour de justice du 29 septembre 2011, Elf Aquitaine/Commission, C-521/09 P, point 88).

599. La cour d'appel de Paris a rappelé à cet égard, dans son arrêt Lacroix Signalisation e.a., précité (page 20), que l'imputabilité à la société mère de pratiques mises en œuvre par sa filiale ne consacre pas un cas de responsabilité du fait d'autrui. Elle a précisé que la responsabilité de la société mère du fait du comportement de sa filiale n'est, en effet, encourue qu'en raison du fait que ces entités juridiques distinctes constituent une même entité économique et, partant, forment une seule entreprise au sens du droit de la concurrence, entité qui engage sa responsabilité personnelle lorsqu'elle enfreint les règles de la concurrence.

### **c) Appréciation en l'espèce**

600. Le grief d'abus de position dominante a été notifié à Sanofi-Aventis, en tant qu'auteur des pratiques, et à Sanofi, en sa qualité de société mère.
601. Il ressort des éléments figurant au dossier<sup>251</sup>, et notamment du document de référence 2009 du groupe, qu'au cours de la période en cause Sanofi détenait, indirectement au travers de plusieurs sociétés, la totalité du capital de Sanofi-Aventis, ce qu'elle ne conteste pas. En vertu des règles d'imputabilité exposées ci-dessus, Sanofi est donc présumée responsable du comportement infractionnel de sa filiale.
602. Sanofi avance cependant trois séries d'arguments qu'elle estime de nature à démontrer que Sanofi-Aventis détermine de façon autonome son comportement sur le marché.

#### ***Sur le prétendu caractère non opérationnel de Sanofi***

603. Sanofi affirme qu'elle n'est qu'une holding non opérationnelle, définissant uniquement les grands axes stratégiques du groupe.
604. Il convient tout d'abord de rappeler, à l'instar du juge de l'Union européenne, qu'il n'est pas exclu que, malgré le fait qu'elle n'intervient pas directement sur le marché, une holding non opérationnelle puisse exercer une influence déterminante sur la politique commerciale de ses filiales, compte tenu notamment de la fonction de coordination et de direction financière qui lui est propre (voir, notamment, l'arrêt du Tribunal de première instance Arkema/Commission du 30 septembre 2009, T-168/05, Rec. p. II-00180, point 76, confirmé, sur pourvoi, par l'arrêt de la Cour de justice du 29 septembre 2011, C-520/09 P, point 48).
605. Il ne suffit donc pas d'invoquer la nature non opérationnelle de la société mère pour renverser la présomption de l'exercice effectif d'influence déterminante sur la politique commerciale des filiales.
606. En outre, en l'espèce, il convient de relever que, contrairement à ce que soutient Sanofi, la stratégie du groupe qu'elle définit a des conséquences opérationnelles directes sur

---

<sup>251</sup> Cotes 9215, 9217 et 9218 (09/0117 F).

l'activité des filiales. Il ressort en effet du document de référence 2009 du groupe<sup>252</sup> qu'à l'époque des pratiques en cause la politique définie par Sanofi avait un impact direct sur les activités de ses filiales.

607. Sanofi a ainsi initié une « *revue complète et objective du portefeuille de recherche* ». Elle a également travaillé à « *réaligner les capacités industrielles* » et a lancé un ambitieux programme de contrôle des coûts<sup>253</sup>.
608. Enfin, même si la holding Sanofi dispose d'un faible nombre de salariés, la lecture de l'organigramme du comité de direction (devenu depuis la Global Leadership Team), fourni dans le document de référence 2009, montre que ces salariés étaient et sont toujours directement impliqués dans le fonctionnement opérationnel des sociétés du groupe.
609. Ainsi, M. Marc B... était vice-président exécutif « Recherche et Développement ». Trois autres personnes étaient chargées plus précisément de la recherche médicale en général, du diabète et de l'oncologie.
610. M. Hanspeter C... était président des « Opérations globales ». Il dirigeait une équipe de cinq personnes responsables d'une zone géographique particulière : pour la France, il s'agissait de M. Christian D...
611. M. Jean-Luc E... était à la fois le président de la société Sanofi-Aventis Amérique du Nord<sup>254</sup>, le président-directeur général de la société Aventis Pharma<sup>255</sup> et l'un des deux directeurs généraux de la société Sanofi-Aventis Participations<sup>256</sup>, qui détient directement plus de 99,99 % de Sanofi-Aventis<sup>257</sup>.
612. M. Jérôme F... était quant à lui directeur général de Sanofi-Aventis Amérique du Nord<sup>258</sup> et l'un des deux directeurs généraux de Sanofi-Aventis Participations, qui détient directement plus de 99,99 % de Sanofi-Aventis<sup>259</sup>.
613. Cette organisation n'a pas fondamentalement changé depuis.
614. Il ressort de ce qui précède que Sanofi ne se contente pas, vis-à-vis de ses filiales, de se comporter comme un simple investisseur financier. Elle a au contraire développé une stratégie et mis en place des équipes lui permettant d'intervenir directement dans le fonctionnement opérationnel des sociétés du groupe.

#### ***Sur la prétendue autonomie de Sanofi-Aventis dans la détermination de sa politique commerciale***

615. Sanofi affirme que sa filiale définit seule sa politique commerciale. Cette dernière disposerait notamment de la possibilité de développer ses propres produits et plateformes de croissance.
616. L'Autorité relève à cet égard que Sanofi a défini au niveau du groupe six « *plateformes de croissance* », qui déterminent les produits et les marchés sur lesquels les ressources du groupe doivent être focalisées<sup>260</sup>. Il s'agit des domaines suivants : Marchés

---

<sup>252</sup> Cotes 11793 à 11801 (09/0117 F).

<sup>253</sup> Cote 11793 (09/0117 F).

<sup>254</sup> Cote 9221 (09/0117 F).

<sup>255</sup> Cote 9222 (09/0117 F).

<sup>256</sup> Cote 9206 (09/0117 F).

<sup>257</sup> Cote 9201 (09/0117 F).

<sup>258</sup> Cote 9221 (09/0117 F).

<sup>259</sup> Cote 9206 (09/0117 F).

<sup>260</sup> Observations de Sanofi, Annexe B, pages 3 et 5.

Emergents, Vaccins Humains, Solutions Diabète, Santé Grand Public, Produits Innovants et Santé Animale. Ces plateformes de croissance sont mises en place au niveau du groupe et s'appliquent à l'ensemble des filiales. Or, certaines d'entre elles concernent des produits spécifiques (diabète, vaccins, santé grand public, produits innovants, santé animale). Par définition, elles doivent être appliquées dans le monde entier et notamment par Sanofi-Aventis. Elles ont donc un impact sur les priorités de Sanofi-Aventis en termes de promotion et de distribution de produits de santé.

617. En outre, il ressort des éléments fournis par Sanofi, et notamment la « *feuille de route* » pour 2012-2015<sup>261</sup>, que le groupe influence la politique de ses filiales présentes dans le monde sur des sujets aussi importants et précis que : la croissance du chiffre d'affaires annuel, les sources de croissance, l'importance des activités présentant de fortes barrières d'entrée, l'exposition aux brevets de petites molécules dans les marchés matures, les lancements de nouveaux produits ou encore l'évolution de la marge opérationnelle.
618. Tous ces sujets, s'ils sont gérés au niveau mondial par Sanofi, ont des incidences directes sur le comportement de Sanofi-Aventis qui doit participer à l'atteinte des objectifs ainsi déterminés. Sanofi exerce ainsi une influence réelle sur la politique commerciale de sa filiale.
619. L'argumentation de Sanofi selon laquelle l'impact des décisions prises au niveau du groupe étant purement « *macroéconomique* », Sanofi-Aventis reste libre de développer ses propres produits en réponse à un intérêt commercial du marché français ne saurait remettre en cause cette conclusion. En effet, il résulte de ce qui précède que le contrôle de Sanofi sur Sanofi-Aventis va manifestement au-delà d'une simple supervision financière et concerne des sujets importants pour la politique commerciale de la filiale française, notamment s'agissant des produits lancés et commercialisés et des moyens de développement mis en œuvre.

#### *Sur l'imbrication des dirigeants*

620. Enfin, Sanofi soutient qu'elle et sa filiale Sanofi-Aventis n'ont en commun aucun salarié ni aucun dirigeant occupant un poste à responsabilité.
621. Cette affirmation est erronée. En effet, comme indiqué précédemment, à l'époque des pratiques en cause M. Christian D..., alors président de Sanofi-Aventis, faisait également partie du comité de direction de Sanofi, en charge des opérations pour la France. Aujourd'hui encore, M. Christian D... fait toujours partie de la « *Global Leadership Team* » de Sanofi<sup>262</sup>.
622. Par ailleurs, le 2 septembre 2009, Sanofi a annoncé dans un communiqué de presse<sup>263</sup> que M. Nicolas G... était nommé directeur général de Sanofi-Aventis. Le communiqué indiquait en outre que « *dans le cadre de ses fonctions, il rapportera à Belen H..., Senior Vice-Président des Opérations Pharmaceutiques – Europe* ». À cette époque, M. Belen H... était effectivement membre du comité de direction de Sanofi, en charge des opérations pour l'Europe<sup>264</sup>.
623. Or, comme indiqué dans les statuts de Sanofi-Aventis, « *le directeur général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la société. Il*

---

<sup>261</sup> Observations de Sanofi, Annexe B, page 4.

<sup>262</sup> Cote 11807 (09/0017 F).

<sup>263</sup> Cote 11792 (09/0117 F).

<sup>264</sup> Cote 11797 (09/0117 F).

*exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au conseil d'administration. Il représente la société dans ses rapports avec les tiers »<sup>265</sup>.*

624. Ainsi, la personne chargée de la gestion opérationnelle de Sanofi-Aventis devait rapporter à un membre du comité de direction de Sanofi.
625. Il existait donc, à l'époque des faits en cause, une imbrication du personnel dirigeant de Sanofi et de Sanofi-Aventis, ainsi qu'un lien hiérarchique effectif entre les dirigeants de Sanofi-Aventis et ceux de Sanofi.
626. À la lumière de l'ensemble de ces considérations, il y a lieu de conclure que Sanofi n'apporte pas d'éléments suffisants pour renverser la présomption selon laquelle elle exerce une influence déterminante sur le comportement de sa filiale et que toutes deux constituent en conséquence une entité économique unique. Partant, Sanofi doit être tenue pour responsable du comportement infractionnel de Sanofi-Aventis.

#### **E. SUR LES SANCTIONS**

627. Le I de l'article L. 464-2 du code de commerce et l'article 5 du règlement (CE) n° 1/2003 du Conseil, du 16 décembre 2002, relatif à la mise en œuvre des règles de concurrence prévues aux articles [101 TFUE] et [102 TFUE] (JO 2003, L1, p. 1) habilite l'Autorité à imposer des sanctions pécuniaires aux entreprises et aux organismes qui se livrent à des pratiques anticoncurrentielles interdites par les articles L. 420-1 et L. 420-2 du code de commerce ainsi que par les articles 101 TFUE et 102 TFUE.
628. Aux termes du quatrième alinéa du I de l'article L. 464-2 du code de commerce, le montant maximal de la sanction qui peut être imposé à une entreprise est *« de 10 % du montant du chiffre d'affaires mondial hors taxes le plus élevé réalisé au cours d'un des exercices clos depuis l'exercice précédant celui au cours duquel les pratiques ont été mises en œuvre. Si les comptes de l'entreprise concernée ont été consolidés ou combinés en vertu des textes applicables à sa forme sociale, le chiffre d'affaires pris en compte est celui figurant dans les comptes consolidés ou combinés de l'entreprise consolidante ou combinante »*.
629. Le troisième alinéa du I de l'article L. 464-2 du code de commerce prévoit que *« les sanctions pécuniaires sont proportionnées à la gravité des faits reprochés, à l'importance du dommage causé à l'économie, à la situation individuelle de l'organisme ou de l'entreprise sanctionnée ou du groupe auquel l'entreprise appartient et à l'éventuelle réitération de pratiques prohibées par le [titre VI du livre IV du code de commerce]. Elles sont déterminées individuellement pour chaque entreprise ou organisme sanctionné et de façon motivée pour chaque sanction »*.
630. En l'espèce, l'Autorité appréciera ces critères légaux selon les modalités pratiques décrites dans son communiqué du 16 mai 2011 relatif à la méthode de détermination des sanctions pécuniaires.
631. Sanofi-Aventis et Sanofi ont été mises en mesure de formuler des observations sur les principaux éléments de droit et de fait du dossier susceptibles, selon les services d'instruction de l'Autorité, d'influer sur la détermination de la sanction pouvant leur

---

<sup>265</sup> Observations de Sanofi, Annexe C, page 5.

être imposée. La présentation de ces différents éléments ne préjuge pas de l'appréciation du collège sur les déterminants de la sanction, qui relève de sa seule compétence.

## 1. SUR LA VALEUR DES VENTES

632. La valeur des ventes réalisées par Sanofi-Aventis en relation avec l'infraction commise pourra être utilement retenue comme assiette de la sanction.
633. Certes, le code de commerce, en ne se référant pas au chiffre d'affaires lié au secteur ou au marché en cause, mais uniquement au chiffre d'affaires mondial consolidé ou combiné, n'impose pas à l'Autorité de procéder de la sorte (arrêt de la Cour de cassation du 13 mai 1997, Société française de transports Gondrand frères, n° 95-16378). Pour autant, ce paramètre constitue généralement une référence appropriée et objective permettant de proportionner au cas par cas l'assiette de la sanction à la réalité économique de l'infraction en cause, et plus précisément à son ampleur ainsi qu'au poids relatif sur le secteur concerné de chacune des entreprises qui y a participé (voir, en ce sens, l'arrêt de la cour d'appel de Paris du 11 octobre 2012, Entreprise H. Chevalier Nord e.a., n° 2011/03298, p. 72 ; voir, également, l'arrêt Lacroix Signalisation e.a., précité, pp. 37 et 38), comme cela ressort aussi de la jurisprudence constante des juridictions de l'Union (arrêts de la Cour de justice du 7 juin 1983, Musique diffusion française/Commission, 100/80, Rec. p. 1825, points 119 à 121, du 3 septembre 2009, Papierfabrik August Koehler e.a./Commission, C-322/07 P, C-327/07 P et C-338/07 P, Rec. p. I-7191, point 114).
634. Le marché pertinent retenu en l'espèce est le marché français du clopidogrel commercialisé en ville. Il convient donc de retenir comme valeur des ventes l'ensemble des ventes du princeps Plavix® et de l'auto-générique Clopidogrel Winthrop® réalisées par Sanofi-Aventis France au cours de la période litigieuse.
635. Comme cela a été relevé plus haut, la pratique en cause a trouvé son origine dans des actions de communication qui ont pris place entre le début du mois de septembre 2009 (séminaires de formation des visiteurs/délégués médicaux chargés de relayer sur le terrain le discours dénigrant mis au point par Sanofi-Aventis) et la fin du mois de janvier 2010 (fin du cycle de promotion de Plavix® et de l'auto-générique Clopidogrel Winthrop®).
636. Pour autant, elle a produit ses effets bien au-delà de cette période : la vente de génériques concurrents a en effet été freinée et disciplinée pendant tout le temps où le discours tenu auprès des médecins et des pharmaciens a infléchi les comportements de ces derniers. La sanction d'un tel abus de position dominante, qui trouve son origine dans une action de communication anticoncurrentielle en raison de ses effets – tant avérés que potentiels –, ne saurait tenir compte exclusivement de l'espace de temps pendant lequel a pris place cette communication (ce qui reviendrait, en poussant le raisonnement jusqu'à l'absurde, à ne retenir qu'une seule journée dans le cas où cette action consiste en la diffusion d'un communiqué de presse unique dont le contenu serait particulièrement dénigrant). Elle doit tenir compte également des effets de ce comportement. C'est en tenant compte de cet élément que la cour d'appel de Paris a retenu, précisément à propos d'une stratégie destinée à freiner le développement de médicaments génériques, que la publication d'un communiqué de presse enjoignant par le Conseil de la concurrence à titre de mesure conservatoire constituait, même vingt mois après les faits, une réponse proportionnée à l'atteinte grave et immédiate à l'économie du secteur concerné ayant résulté des pratiques en cause (arrêt du 5 février 2008,

Société Schering-Plough SA, n° 2007/21342, ayant fait l'objet d'un pourvoi rejeté par la Cour de cassation par un arrêt du 13 janvier 2009, Société Schering-Plough, n° P 08-12.510).

637. En l'espèce, l'Autorité pourrait tenir compte du fait que, au vu des constatations figurant dans la décision, les effets de la stratégie imputée à Sanofi-Aventis sont établis à tout le moins jusqu'à la notification des griefs adressée à cette entreprise le 7 décembre 2011. De manière favorable à l'intéressée, l'assiette sur laquelle sera assise la sanction sera cependant limitée en l'espèce à la valeur des ventes réalisées pendant l'année 2010 de Plavix® et de l'auto-générique Clopidogrel Winthrop® sur le marché de la ville. Cette valeur s'élève à 208 307 785 euros, répartis comme suit : 165 424 817 euros pour Plavix® et 42 882 968 euros pour l'auto-générique Clopidogrel Winthrop®.

## **2. SUR LA DÉTERMINATION DU MONTANT DE BASE**

638. En application du I de l'article L. 464-2 du code de commerce, le montant de base de la sanction sera déterminé en fonction de la gravité des faits et de l'importance du dommage causé à l'économie, critères qui se rapportent tous deux à la pratique en cause. Les appréciations de l'Autorité à cet égard trouveront une traduction chiffrée dans le choix d'une proportion de la valeur des ventes retenue, démarche qui, comme indiqué ci-dessus, permettra de proportionner l'assiette de la sanction à la réalité économique de l'infraction, d'une part, et au poids relatif sur le secteur concerné de Sanofi-Aventis, d'autre part.

### **a) Sur la gravité des faits**

#### *Arguments de Sanofi-Aventis*

639. Sanofi-Aventis estime que la pratique en cause n'est pas particulièrement grave.

#### *Appréciation de l'Autorité*

640. L'Autorité apprécie la gravité des faits de façon objective et concrète, au vu de l'ensemble des éléments pertinents du cas d'espèce. La nature de la pratique en cause ainsi que la situation du secteur dans lequel elle a été mise en œuvre seront ici pris en compte.
641. À titre liminaire, il y a lieu de rappeler que le Conseil, puis l'Autorité considèrent, de façon constante, que des pratiques intervenant « *dans le secteur de la santé publique, dans lequel la concurrence est déjà réduite en raison de l'existence d'une réglementation destinée à assurer le meilleur service de santé pour la population tout en préservant les équilibres budgétaires du système d'assurance maladie* » sont, de manière générale, particulièrement graves (voir, notamment, les décisions du Conseil de la concurrence n° 06-D-36 du 6 décembre 2006 relative à des pratiques mises en œuvre par la société civile de moyens Imagerie Médicale du Nivolet, paragraphe 177, et de l'Autorité n° 10-D-25 du 28 juillet 2010 relative à des pratiques concernant l'accès au scanner et à l'IRM situés au centre hospitalier d'Arcachon, paragraphe 141).
642. Au cas d'espèce, l'infraction reprochée à Sanofi-Aventis est, ainsi qu'il a été exposé dans les développements relatifs à la qualification de la pratique, un abus de position dominante, qui a eu pour effet de limiter l'entrée des génériques concurrents lors de l'ouverture à la concurrence du marché du clopidogrel en France en vue de favoriser ses

propres produits, le princeps Plavix® ainsi que son auto-générique Clopidogrel Winthrop®.

643. Un tel comportement constitue une pratique d'éviction, traditionnellement qualifiée par les autorités de concurrence et les juridictions européennes et nationales de graves, voire de très graves lorsqu'elles sont mises en œuvre par une entreprise en situation de position dominante, et a fortiori en situation de monopole ou de quasi-monopole (voir, en ce sens, l'arrêt de la Cour de justice du 14 octobre 2010, *Deutsche Telekom/Commission*, C-280/08 P, Rec. p. I-09555, point 275 ; voir également la décision de l'Autorité n° 09-D-36 du 9 décembre 2009 relative à des pratiques mises en œuvre par Orange Caraïbes et France Telecom sur différents marchés de services de communications électroniques dans les départements de la Martinique, de la Guadeloupe et de la Guyane, paragraphe 446).
644. Cette gravité particulière est concrètement avérée au cas d'espèce. Contrairement à ce que soutient Sanofi-Aventis, c'est bien l'ensemble de son discours qui est en cause, et non pas seulement deux ou trois phrases sorties de leur contexte ou quelques documents isolés. La pratique mise en lumière ci-dessus consiste en effet en une communication globale, présentant un fort degré de structuration et de sophistication, et intervenue pendant plusieurs mois au travers de plusieurs canaux de communication : formation spécifique des forces de vente sur le discours à tenir aux professionnels de la santé face à l'arrivée des génériques de Plavix®, puis actions sur le terrain impliquant des dizaines de salariés visitant des centaines de professionnels de la santé, enfin entretiens avec la presse spécialisée.
645. S'agissant, ensuite, de la situation du secteur pharmaceutique, l'Autorité relève que Sanofi-Aventis a tiré parti de la méconnaissance, de la part des professionnels de la santé, du droit de la propriété intellectuelle et des procédures d'autorisation des médicaments génériques, de l'existence d'un climat de suspicion à l'encontre des médicaments génériques ainsi que de l'inquiétude grandissante des médecins et des pharmaciens vis-à-vis de la mise en cause de leur responsabilité, civile ou pénale.
646. Comme démontré ci-dessus, le discours développé par Sanofi-Aventis n'était justifié par aucun objectif de protection de la santé publique. Il tendait intrinsèquement à instiller le doute sur la sécurité et l'efficacité des produits concurrents, en amalgamant des problématiques médicales avec des questions de propriété intellectuelle et en suggérant aux professionnels de la santé de tirer des conséquences claires et précises des doutes, voire des craintes, que cette présentation et cet amalgame étaient de nature à susciter dans leur esprit.
647. Cette pratique constitue d'ailleurs une violation des accords conclus entre les laboratoires pharmaceutiques et le CEPS, puisque, comme cela a été rappelé ci-dessus, la charte de la visite médicale conclue entre le représentant des entreprises du médicament (LEEM) et le CEPS indique que « *le délégué médical s'abstient notamment de dénigrer les spécialités appartenant au même groupe générique que la spécialité présentée ainsi que d'inciter le prescripteur à s'opposer à la substitution par le pharmacien* ».
648. Pour l'ensemble de ces raisons, l'abus de position dominante mis en œuvre par Sanofi-Aventis doit être qualifié de particulièrement grave.

## **b) Sur l'importance du dommage causé à l'économie**

### *Arguments de Sanofi-Aventis*

649. Sanofi-Aventis estime que la pratique en cause n'a pas eu d'effet d'éviction sur les laboratoires génériqueurs concurrents. Ces derniers, à l'exception de Teva Santé, auraient ainsi obtenu des parts de marché cohérentes avec leur position « tous génériques confondus » en France.
650. Sanofi-Aventis conteste également l'effet de la pratique sur les finances de la CNAMTS. Les objectifs de substitution fixés par celle-ci ne seraient pas toujours atteints et il ne serait donc pas possible de se fonder sur l'objectif affiché de 75 ou de 85 % pour le taux de substitution du clopidogrel.

### *Appréciation de l'Autorité*

651. L'importance du dommage causé à l'économie ne se confond pas avec le préjudice qu'ont pu subir les victimes des pratiques en cause, mais s'apprécie en fonction de la perturbation générale qu'elles sont de nature à engendrer pour l'économie (voir, par exemple, l'arrêt de la cour d'appel de Paris du 8 octobre 2008, SNEF, n° 2007/18040, p. 4).
652. L'Autorité, qui n'est pas tenue de chiffrer précisément le dommage causé à l'économie, doit procéder à une appréciation de son existence et de son importance, en se fondant sur une analyse aussi complète que possible des éléments du dossier et en recherchant les différents aspects de la perturbation générale du fonctionnement normal de l'économie engendrée par les pratiques en cause. L'existence du dommage à l'économie ne saurait donc être présumée (arrêt de la Cour de cassation du 7 avril 2010, Orange France e.a., n° 09-12984, 09-13163 et 09-65940).
653. En se fondant sur une jurisprudence établie, l'Autorité tient notamment compte, pour apprécier l'incidence économique de la pratique en cause, de l'ampleur de l'infraction, telle que caractérisée en particulier par sa couverture géographique ou par la part de marché de l'entreprise sanctionnée sur le marché concerné, de sa durée, de ses conséquences conjoncturelles ou structurelles, ainsi que des caractéristiques économiques du secteur concerné. Les effets tant avérés que potentiels de la pratique peuvent être pris en considération à ce titre (voir, en ce sens, l'arrêt de la Cour de cassation du 28 juin 2005, Novartis Pharma, n° 04-13910)
654. En l'espèce, il convient d'examiner tout d'abord l'ampleur de l'infraction, puis les caractéristiques du secteur concerné et enfin les conséquences de la pratique.

### *Sur l'ampleur de la pratique*

655. La pratique en cause est intervenue sur le marché français du clopidogrel commercialisé en ville. Or, il s'agit d'un marché d'une taille considérable. En effet, jusqu'à l'arrivée des génériques du clopidogrel, Plavix® représentait plus de 550 millions d'euros de chiffre d'affaires, et constituait le premier poste de remboursement de l'Assurance maladie, avec 625 millions d'euros<sup>266</sup>.

---

<sup>266</sup> La marge des distributeurs s'ajoutant au prix fabricant, le montant remboursé par l'Assurance maladie est supérieur au chiffre d'affaires du laboratoire pharmaceutique.

656. En outre, la pratique a été mise en œuvre par un opérateur qui détenait, à l'époque des faits, une part de marché très élevée sur ce marché, de l'ordre de 60 %, voire un monopole lors de la mise en place de la stratégie de dénigrement.
657. Enfin, même initiée par des actions de communication qui ont pris place dans une période relativement courte – cinq mois au total –, le discours établi par Sanofi-Aventis a pu être délivré aux généralistes, aux cardiologues ainsi qu'aux pharmaciens, et ce sur l'ensemble du territoire national, grâce à un important réseau de visiteurs médicaux et de délégués pharmaceutiques.

*Sur les caractéristiques du secteur concerné*

658. Afin d'apprécier l'importance du dommage causé à l'économie, l'Autorité s'attache à prendre en compte les caractéristiques du secteur concerné, dans la mesure où celles-ci sont de nature à influencer sur les effets de la pratique. En l'espèce, deux caractéristiques du secteur pharmaceutique sont de nature à avoir accru le dommage causé à l'économie par la pratique mise en œuvre par Sanofi-Aventis.
659. En premier lieu, le secteur du médicament fait l'objet d'une forte réglementation, en particulier s'agissant des prix de vente en officine. De ce fait, la concurrence en prix sur le marché de la ville est pratiquement inexistante. Les incitations des acteurs à augmenter les volumes de ventes sont donc maximales. La concurrence entre les opérateurs est ainsi fortement liée aux actions de promotion mises en œuvre par les laboratoires pharmaceutiques auprès des professionnels de la santé, comme l'a relevé la Commission européenne dans son rapport d'enquête sur le secteur pharmaceutique publié le 8 juillet 2009<sup>267</sup>. Or, la pratique qui est reprochée à Sanofi-Aventis concernait précisément ce critère de concurrence. Elle était donc de nature à réduire très fortement le jeu de la concurrence sur le marché concerné.
660. En second lieu, comme indiqué à de nombreuses reprises ci-dessus, la pratique en cause a largement tiré parti de la perception des professionnels de la santé ainsi que de leur mode de formation. En effet, il existe en France un climat de suspicion vis-à-vis des génériques, climat renforcé dans le cas du clopidogrel par des inquiétudes spécifiques aux pathologies traitées par cette molécule. En outre, les médecins disposent de connaissances parfois limitées en pharmacologie et maîtrisent mal les procédures réglementaires d'autorisation et de substitution des génériques.

*Sur les conséquences de la pratique*

661. La pratique en cause a causé un dommage à l'économie qui a généré une perte de bien-être pour les consommateurs. Ce dommage comprend notamment le surprix payé sur le marché de la ville pour l'achat de clopidogrel qui résulte de la moindre pénétration des génériques.
662. Dans une situation concurrentielle normale, le taux de pénétration des génériques de Plavix® aurait en effet été supérieur et le prix moyen du clopidogrel en ambulatoire

---

<sup>267</sup> Synthèse du rapport d'enquête sur le secteur pharmaceutique, page 16 : « *Les laboratoires princeps consacrent une part non négligeable de leur budget à la commercialisation de leurs produits auprès des médecins et d'autres professionnels de la santé. L'enquête menée a montré que, dans le cadre de leur stratégie de commercialisation, certains laboratoires de princeps cherchaient à remettre en question la qualité des médicaments génériques, même après que les autorités compétentes les ont autorisés et qu'ils sont arrivés sur le marché* ».

aurait donc baissé en conséquence du différentiel de prix entre Plavix® et ses génériques.

663. Cet aspect du dommage causé à l'économie correspond alors au différentiel de prix entre Plavix® et ses génériques multiplié par les quantités de Plavix® qui ont été vendues au détriment des génériques du fait de la mise en œuvre de la pratique.

♦ La différence de prix entre Plavix® et ses génériques

664. Le prix d'un générique est exprimé par une décote représentant un certain pourcentage du prix du princeps de référence. Comme rappelé au paragraphe 61 ci-dessus, entre 2008 et 2012, cette décote était généralement fixée à -55 % du prix fabricant hors taxe<sup>268</sup>. Le prix public TTC des génériques de Plavix® a été fixé à l'origine à 30,75 euros (contre 56,82 euros pour Plavix®).
665. Si le différentiel de prix (PPTTC) est resté constant – 26,15 euros par boîte – entre l'arrivée des génériques sur le marché et la fin de la pratique de dénigrement mise en œuvre par Sanofi-Aventis (soit fin janvier 2010), il a diminué à compter du mois de mai 2010 alors que les effets de la pratique perduraient. Ainsi, le différentiel de prix a baissé à 18,33 euros au 1<sup>er</sup> mai 2010 (à la suite de la baisse du prix de Plavix® à 49,08 euros), puis est remonté à 19 euros le 16 mai 2010 (le prix des génériques tombant alors à 30,08 euros). L'écart a continué à se réduire au gré des baisses de prix de Plavix® et de ses génériques notamment en octobre 2011 et en juillet 2012.

♦ Le taux de pénétration observé pour les génériques de Plavix®

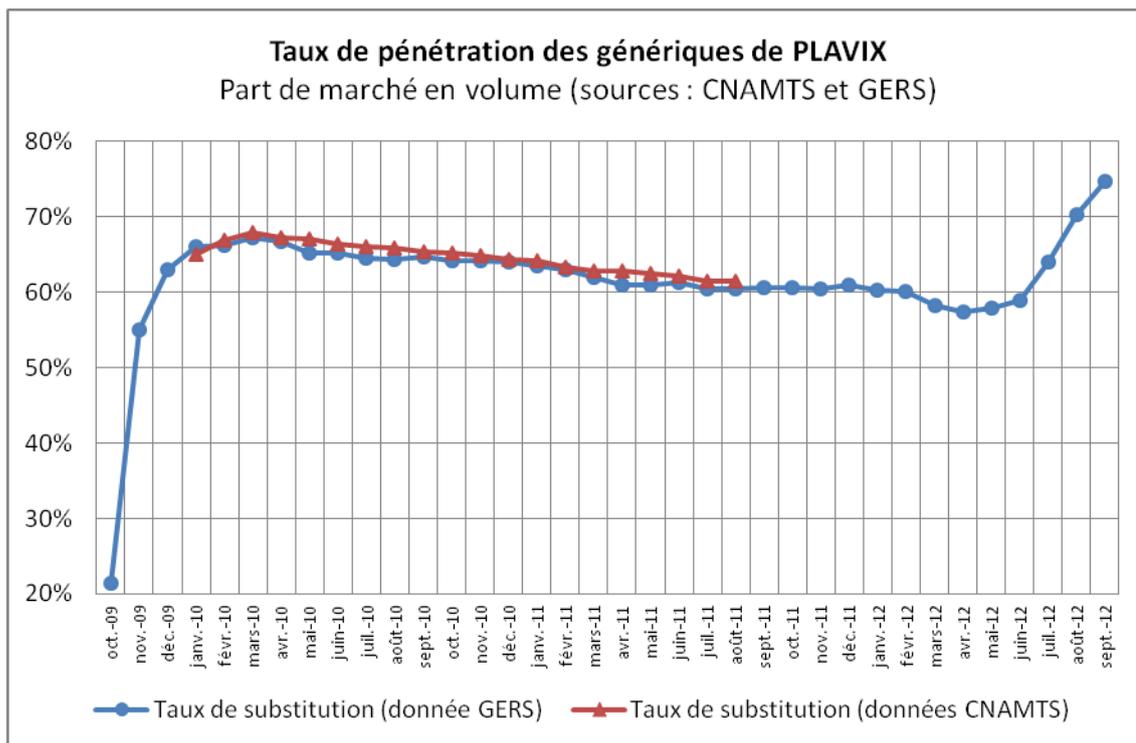
666. Les quantités affectées par la pratique en cause résultent de la différence entre le taux de pénétration des génériques qui aurait dû prévaloir sur le marché sans la pratique et le taux de pénétration qui a été observé.
667. Les chiffres de la CNAMTS<sup>269</sup>, qui prennent en compte l'ensemble des régimes de l'Assurance maladie (et non pas seulement le régime des travailleurs salariés, dont la CNAMTS est gestionnaire), permettent de rapporter le taux de pénétration des génériques de Plavix® entre janvier 2010 et août 2011. Les données du GERS<sup>270</sup> fournies par Teva Santé dans ses observations permettent de faire de même, mais pour une période plus longue.

---

<sup>268</sup> Cote 168 (09/0118 M).

<sup>269</sup> Cotes 8800 à 8811 (09/0117 F).

<sup>270</sup> Cote 10070 (09/0117 F).



668. Les données montrent que les parts de marché des génériques baissent nettement à partir de mars 2010, c'est-à-dire quelques semaines après la fin de la pratique. Entre le début de l'année 2010 et l'été 2012, le taux de pénétration des génériques de Plavix® présente un profil atypique mettant en évidence que les effets de la pratique se sont poursuivis alors même que celle-ci avait cessé d'être mise en œuvre.

◆ Le taux de pénétration qui aurait pu prévaloir en l'absence de pratique

669. L'importance du dommage causé à l'économie dépend directement, sous cet aspect, de la différence entre le taux de pénétration des génériques qui a été observé et celui qui aurait dû prévaloir en l'absence de pratique.

670. La CNAMTS indique que, « en 2009, le taux de pénétration des génériques en France s'est maintenu à un niveau élevé avec 82,5 % de substitution sur les molécules génériques commercialisées depuis plus de 18 mois (répertoire du 30 juin 2008) ». Le taux de générification observé pour Plavix® apparaît à cet égard significativement en dessous de ce niveau.

671. D'ailleurs, dans son rapport sur les résultats 2010, la Sécurité sociale relève que le « *taux de pénétration effectif du clopidogrel à fin décembre 2010 [était] inférieur de 10 points à l'objectif (64,6 % contre 75 %)* »<sup>271</sup>. Si l'objectif de la Sécurité sociale ne constitue pas une référence précise et indiscutable de ce qui aurait dû prévaloir en l'absence de pratique, il fournit néanmoins un ordre de grandeur confirmant que le taux de générification du clopidogrel a été significativement inférieur à ce qu'il aurait dû être.

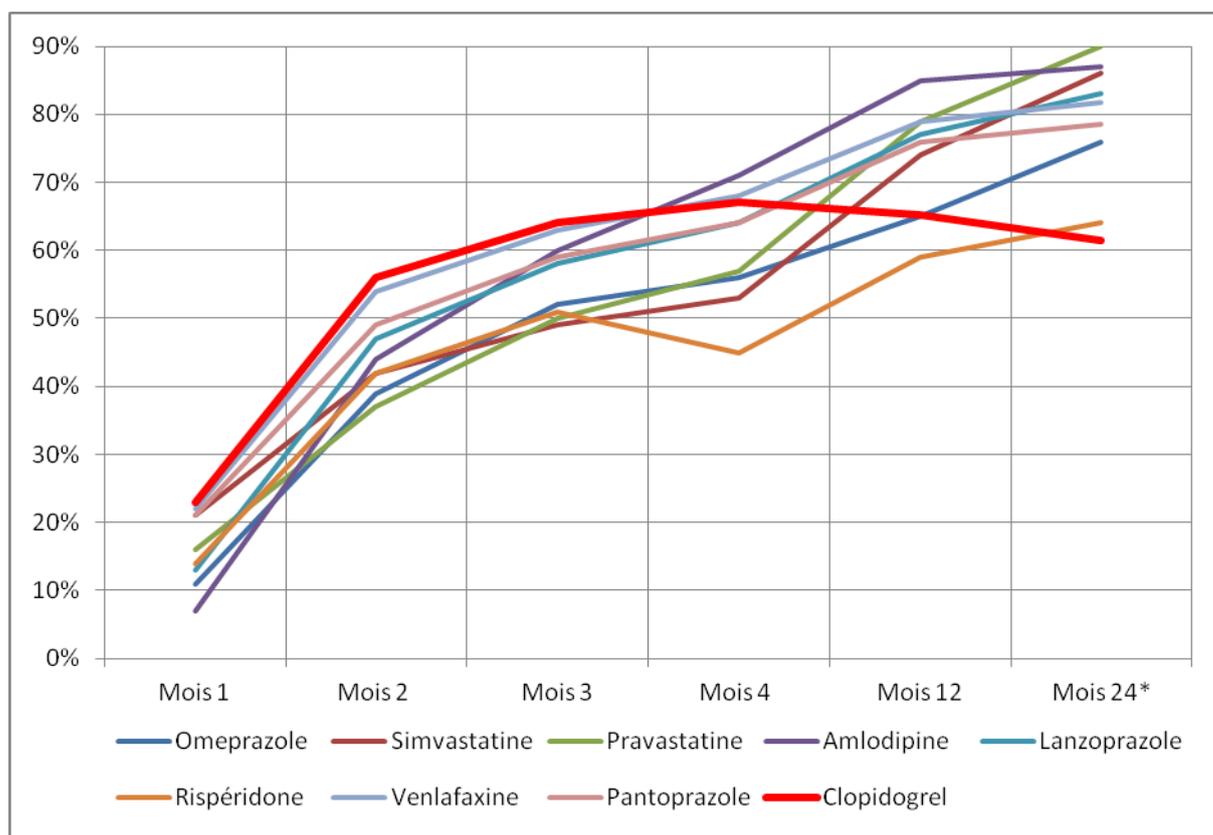
672. Les taux de générification de plusieurs molécules, tels que repris dans les observations de Sanofi-Aventis, sont les suivants<sup>272</sup> :

<sup>271</sup> <http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/ccss2011-9-versiondefinitive.pdf>

<sup>272</sup> Cotes 1936 à 1997 (09/0118 M).

Molécule	Date de généralisation	Mois 1	Mois 2	Mois 3	Mois 4	Mois 12	Mois 24*
Omeprazole	Avril 2004	11 %	39 %	52 %	56 %	65 %	76 %
Simvastatine	Mai 2005	21 %	42 %	49 %	53 %	74 %	86 %
Pravastatine	Juillet 2006	16 %	37 %	50 %	57 %	79 %	90 %
Amlodipine	Août 2007	7 %	44 %	60 %	71 %	85 %	87 %
Lanzoprazole	Déc. 2007	13 %	47 %	58 %	64 %	77 %	83 %
Rispéridone	Déc. 2007	14 %	42 %	51 %	45 %	59 %	64 %
Venlafaxine	Déc. 2008	22 %	54 %	63 %	68 %	79 %	82 %
Pantoprazole	Mai 2009	21 %	49 %	59 %	64 %	76 %	79 %
Clopidogrel	Octobre 2009	23 %	56 %	64 %	67 %	65 %	62 %

673. Ces données peuvent se représenter sur la figure suivante :



\* S'agissant du clopidogrel, le taux de généralisation indiqué correspond au mois d'août 2011, soit 22 mois après la généralisation de cette molécule (et non 24 mois comme pour les autres molécules).

674. Ainsi, si le taux de généralisation du clopidogrel est le plus important lors des trois premiers mois de commercialisation des génériques de ces neuf molécules, il est le plus faible dans les années qui suivent. Après 24 mois, il est ainsi à peine supérieur à 60 % alors que le taux de généralisation des autres molécules, à l'exception de celui de la rispéridone, atteint plus de 75 %.

675. S'agissant du taux de générfication de la rispéridone, comme rappelé au paragraphe 232 ci-dessus, cette molécule est commercialisée en partie sous forme injectable. Or, le médicament princeps proposant cette forme n'est pas générique, ce qui explique la relative faiblesse de ce taux, calculé pour la molécule dans son ensemble.
676. Le taux de générfication du clopidogrel apparaît donc anormalement bas que ce soit relativement à d'autres molécules comparables, aux objectifs de la Sécurité sociale ou encore au taux de pénétration moyen des génériques commercialisés depuis plus de 18 mois.
677. Ces éléments permettent de mettre en évidence que, en l'absence de la pratique en cause dont les effets se sont fait progressivement sentir dans le temps ainsi que cela a été rappelé précédemment, le taux de générfication du clopidogrel aurait été significativement plus important.

♦ La mesure de l'importance du dommage causé à l'économie

678. Les données de la CNAMTS indiquent que le volume mensuel moyen de clopidogrel vendu en ambulatoire (nombre de boîtes remboursées par l'Assurance maladie, au mois de remboursement) est de 1 000 900 entre janvier 2010 et août 2011 (352 952 pour Plavix®, soit un peu plus de 35 % des volumes, et 647 948 pour l'ensemble de ses génériques, soit un peu moins de 65 % des volumes).
679. Une diminution de 1 point du taux de générfication du clopidogrel conduirait donc, chaque mois, à vendre environ 10 000 boîtes de Plavix® en lieu et place des boîtes de génériques, soit un surcoût mensuel pour la collectivité de l'ordre de 190 000 euros (entre mai 2010 et octobre 2011) à 260 000 euros (entre janvier et mai 2010). Sur la seule année 2010, une telle diminution du taux de générfication, pourtant extrêmement faible, aurait donc conduit à une perte pour la collectivité de plus de 2,6 millions d'euros.
680. La CNAMTS a quant à elle indiqué qu'elle estimait que le retard pris dans la générfication de ce médicament avait conduit à un montant d'économies non réalisées de l'ordre de 38 millions d'euros sur la période janvier 2010 – août 2011<sup>273</sup>.
681. Par ailleurs, le surprofit de Sanofi-Aventis ne se limite pas au gain de la différence de prix entre Plavix® et ses génériques (soit 23,94 euros d'écart sur le prix fabricant hors taxes entre l'arrivée des génériques et mai 2010, puis 17,43 euros à partir de mai 2010) sur chaque boîte de Plavix® vendue en lieu et place d'une boîte de génériques. En effet, la pratique a aussi permis d'augmenter sensiblement la part de marché de son propre générique, Clopidogrel Winthrop® (désormais dénommé Clopidigrel Zentiva®). Celui-ci bénéficie en effet d'une part de marché de plus de 34 % sur le segment des génériques du clopidogrel, soit une part de marché environ quatre fois supérieure à celle que Sanofi-Aventis détient habituellement sur le marché français des génériques.
682. Ainsi, à l'exception de Biogaran, les résultats des laboratoires génériqueurs concurrents de Sanofi-Aventis sont, en termes de parts de marché, bien inférieurs à ce qu'ils attendaient, comme l'illustre la déclaration du représentant de Biogaran lors de son audition le 8 mars 2011. Après avoir déclaré être satisfait de sa part de marché, il a ajouté : « *Cela n'est pas le cas de tout le monde, je suis un des rares à être dans ma part de marché habituelle. Le leader du marché Mylan qui lui en général est au-dessus de nous est en dessous de sa part de marché habituelle. Sandoz n'a quasiment rien et*

---

<sup>273</sup> Cote 8809 (09/0117 F).

*Winthrop® a environ trois fois et demi sa part de marché habituelle ». Il a poursuivi en évoquant un phénomène de cessation de commande : « Oui, j'ai des gros clients qui ont cessé de commander. C'est totalement atypique. On a un taux de re-commande qui est très inférieur à notre taux habituel. En théorie on a entre 75 et 80 % de re-commande et sur clopidogrel on a un taux de 56 %. La re-commande c'est le fait de commander à nouveau après une première commande »<sup>274</sup>.*

683. L'argument de Sanofi-Aventis sur une prétendue absence d'effet d'éviction doit donc être écarté.
684. Eu égard à l'ensemble de ces considérations, le dommage à l'économie causé par la pratique mise en œuvre par Sanofi-Aventis apparaît certain : son importance a été décrite ci-dessus.

### ***Conclusion sur la détermination du montant de base***

685. Compte tenu de l'appréciation qu'elle a faite de la gravité des faits et de l'importance du dommage causé à l'économie, l'Autorité retiendra en l'espèce une proportion de 13 % de la valeur des ventes réalisées par Sanofi-Aventis sur le marché français du clopidogrel commercialisé en ville en 2010. Le montant de base qui en découle s'élève à 27 080 012 euros.

### **3. SUR LA PRISE EN COMPTE DES CIRCONSTANCES PROPRES À SANOFI-AVENTIS**

686. L'Autorité s'est ensuite engagée à adapter le montant de base retenu reflétant la gravité des faits et l'importance du dommage causé à l'économie au regard du critère légal tenant à la situation individuelle de l'entreprise sanctionnée et, quand c'est le cas, du groupe auquel elle appartient.
687. À cette fin, et en fonction des éléments propres à chaque cas d'espèce, elle peut prendre en considération différentes circonstances atténuantes et/ou aggravantes caractérisant le comportement de l'entreprise mise en cause dans la commission des infractions, ainsi que d'autres éléments objectifs pertinents relatifs à sa situation individuelle. Cette prise en compte peut conduire à ajuster le montant de la sanction tant à la baisse qu'à la hausse.

#### **a) Sur la puissance économique de Sanofi-Aventis et du groupe auquel elle appartient**

688. L'appréciation de la situation individuelle peut conduire l'Autorité à prendre en considération l'envergure de l'entreprise en cause ou du groupe auquel elle appartient (voir, en ce sens, l'arrêt de la Cour de cassation du 28 avril 2004, Colas Midi-Méditerranée e.a., n° 02-15203).
689. La circonstance qu'une entreprise ait, au-delà des seuls produits ou services en relation avec l'infraction, un périmètre d'activités significatif ou dispose d'une puissance financière important, peut justifier que la sanction qui lui est infligée, en regard d'une infraction donnée, soit plus élevée que si tel n'était pas le cas, afin d'assurer le caractère à la fois dissuasif et proportionné de la sanction pécuniaire (arrêt de la cour d'appel de

---

<sup>274</sup> Cote 3220 (09/0117 F).

Paris du 11 octobre 2012, Entreprise H. Chevalier Nord, p. 71). À cet égard, la Cour de cassation a déjà eu l'occasion de préciser que l'efficacité de la lutte contre les pratiques anticoncurrentielles requiert que la sanction soit effectivement dissuasive, au regard de la situation financière propre à chaque entreprise au moment où elle est sanctionnée (arrêt du 18 septembre 2012, Sephora e.a., n° 12-14401, 12-14584, 12-14595, 12-14597, 12-14598, 12-14624, 12-14625 et 12-14632 et 12-14648).

690. Il peut également y avoir lieu de tenir compte du fait que cette entreprise appartient à un groupe qui dispose lui-même d'une taille ou de ressources globales importantes (arrêts de la cour d'appel de Paris du 29 mars 2012, Lacroix Signalisation e.a., précité, p. 32, du 11 octobre 2012, précité, p. 71, et du 28 mars 2013, Allez et Cie e.a., p 34).
691. En l'espèce, Sanofi-Aventis est une entreprise dont les ressources financières globales sont très importantes. Son chiffre d'affaires s'est élevé, en 2011, à plus de 2,6 milliards d'euros. En outre, elle appartient au groupe Sanofi, d'envergure et de réputation mondiales, au sein duquel elle consolide ses comptes. Ce groupe dispose de ressources financières extrêmement conséquentes et déploie ses activités bien au-delà des seuls produits pharmaceutiques en cause dans la présente affaire. En 2012, le groupe Sanofi a ainsi réalisé un chiffre d'affaires consolidé au niveau mondial de plus de 34,9 milliards d'euros et un résultat net de l'ensemble consolidé de 5,136 milliards d'euros. La valeur des ventes retenue comme assiette de la sanction ne représente ainsi que 0,6 % du chiffre d'affaires total du groupe et 4,1 % du résultat net de l'ensemble consolidé.
692. Compte tenu de ces éléments, le montant de base de la sanction pécuniaire infligée à Sanofi-Aventis, solidairement et conjointement avec Sanofi, doit être augmenté de 50 %.
693. Eu égard à l'ensemble des éléments qui précèdent, le montant de la sanction à imposer à Sanofi-Aventis, conjointement et solidairement avec sa société mère Sanofi, s'élève, après avoir été arrondi, à 40,6 millions d'euros.

#### **b) Sur la vérification du maximum applicable**

694. Le chiffre d'affaires mondial consolidé hors taxes le plus élevé connu réalisé par le groupe Sanofi, qui consolide le chiffre d'affaires de Sanofi-Aventis, était de 34 947 000 000 euros en 2012. Le montant de sanction retenu précédemment étant inférieur à 10 % de ce chiffre, il n'y a pas lieu de le modifier.

#### **F. SUR L'OBLIGATION DE PUBLICATION**

695. Aux termes du I de l'article L. 464-2, cinquième alinéa, du code de commerce, l'Autorité de la concurrence peut ordonner la publication, la diffusion ou l'affichage de sa décision ou d'un extrait de celle-ci selon les modalités qu'elle précise. Les frais sont supportés par la personne intéressée.
696. En l'espèce, afin d'informer les professionnels de la santé de la présente décision et de les inciter à la plus grande vigilance vis-à-vis de la pratique condamnée au titre d'un abus de position dominante par la présente décision, il y a lieu d'ordonner à Sanofi-Aventis et à Sanofi de faire publier, à frais partagés, la publication dans les éditions papier des journaux « *Le Quotidien du Médecin* » et « *Le Quotidien du Pharmacien* » du résumé de la présente décision figurant ci-après :

### **« Obligation de publication imposée par l'Autorité de la concurrence »**

Saisie par la société Teva Santé, l'Autorité de la concurrence a rendu le 14 mai 2013 une décision par laquelle elle sanctionne Sanofi-Aventis France, ainsi que Sanofi, en sa qualité de société mère, à hauteur de 40,6 millions d'euros pour avoir mis en œuvre auprès des professionnels de la santé – médecins et pharmaciens d'officine – une pratique de dénigrement à l'encontre des génériques concurrents de son médicament princeps Plavix®, afin de limiter leur entrée sur le marché et de favoriser ses propres produits, Plavix® ainsi que son auto-générique Clopidogrel Winthrop®.

#### **Plavix® et ses brevets**

Sanofi-Aventis France, filiale du groupe Sanofi et leader français de l'industrie pharmaceutique, a lancé la commercialisation de Plavix® en France en février 1999 dans le cadre d'un partenariat avec la société Bristol Myers Squibb, après avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché le 15 juillet 1998. En 2008, Plavix® représentait le premier poste de remboursement de l'Assurance maladie en France, soit 625 millions d'euros.

Plavix® a pour principe actif le clopidogrel. Appartenant à la classe des antiagrégants plaquettaires, il est prescrit essentiellement en ville par des cardiologues et des généralistes et est utilisé dans la prévention des complications liées à l'athérombose, maladie entraînant une rigidité artérielle pouvant conduire à des lésions des parois artérielles et à la survenue de thromboses (caillots sanguins).

Si le brevet qui protégeait ce médicament en Europe a expiré en juillet 2008, Sanofi-Aventis France a procédé au dépôt de brevets complémentaires afin de prolonger cette protection initiale. Le sel utilisé dans Plavix® (l'hydrogénosulfate) est ainsi resté protégé par un brevet jusqu'en février 2013. Les génériques de Plavix®, hors auto-générique, devaient par conséquent impérativement utiliser un sel différent. L'indication concernant le traitement du syndrome coronaire aigu (SCA) en bithérapie, au travers d'une association clopidogrel/acide acétylsalicylique (aspirine), reste quant à elle protégée par un brevet expirant en février 2017.

Toutefois, aucune de ces deux protections ne remet en cause la bioéquivalence des génériques concurrents de Plavix®, et donc leur substituabilité, et ce pour la totalité des pathologies traitées par Plavix®, dont le SCA. En effet, dès lors qu'une spécialité générique est inscrite au répertoire des génériques, aucune disposition légale ou réglementaire n'empêche sa délivrance par substitution à la spécialité de référence quand bien même elle ne présenterait pas toutes les indications de la spécialité de référence.

Les premiers génériques concurrents de Plavix® ont été commercialisés en octobre 2009.

#### **La pratique mise en œuvre par Sanofi-Aventis France**

Grâce à une communication globale et structurée, Sanofi-Aventis France a délivré, à partir de septembre 2009 et jusqu'en janvier 2010, un discours de nature à instiller un doute dans l'esprit des professionnels de la santé sur l'efficacité et l'innocuité des génériques concurrents de Plavix® et à discréditer ces derniers au bénéfice de ses propres spécialités.

De nombreux témoignages de médecins et de pharmaciens, mais également des remontées d'informations de la Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) ainsi que des éléments fournis par les groupements de pharmaciens

*Giropharm et Réseau Santé montrent que les visiteurs médicaux et les délégués pharmaceutiques de Sanofi-Aventis ont bien diffusé à l'échelle nationale auprès des médecins et des pharmaciens des informations incomplètes, voire ambiguës jetant le doute sur les qualités des génériques concurrents de Plavix® et laissant entendre que leur responsabilité pourrait être engagée en cas de problème médical consécutif à la prescription et/ou à la délivrance de ces médicaments de substitution.*

*Ce discours trompeur a eu pour effet de susciter de fortes inquiétudes chez les professionnels de la santé, rencontrant un écho d'autant plus important qu'il subsiste chez ces derniers une certaine réticence vis-à-vis des médicaments génériques, laquelle s'explique notamment par leur méconnaissance des procédures d'autorisation de mise sur le marché, par leur mauvaise appréhension du cadre réglementaire relatif à la substitution et par leur volonté de se prémunir contre tout risque de voir leur responsabilité civile ou pénale engagée.*

*En influençant à la fois les médecins et les pharmaciens, Sanofi-Aventis France a ainsi fait obstacle à la concurrence à deux étapes clés du mécanisme de substitution : au stade de la prescription, en obtenant des médecins qu'ils apposent sur l'ordonnance la mention "non substituable", afin de limiter le taux de générification de Plavix® ; au stade de la substitution elle-même, en incitant les pharmaciens à substituer Plavix® par son propre générique, Clopidogrel Winthrop®, au détriment des génériques concurrents.*

### ***Une pratique grave qui a freiné de façon substantielle le processus de substitution de Plavix®***

*Les éléments du dossier montrent que le taux de substitution de Plavix® a suivi un profil très atypique. En effet, malgré des volumes et un chiffre d'affaires très important ainsi qu'un grand nombre de laboratoires génériqueurs présents sur le marché, ce taux, après avoir rapidement augmenté au moment de l'introduction des génériques, a connu ensuite une baisse continue pendant de très nombreux mois, ce qui n'est le cas d'aucune autre molécule comparable ayant fait l'objet d'une générification.*

*Le prix d'un générique étant sensiblement inférieur au prix du princeps de référence (jusqu'en 2012, la décote était fixée en général à 55 % du prix fabricant hors taxe), une économie de plus de 200 millions d'euros était attendue en 2010 par la CNAMTS du fait du lancement des génériques de Plavix®, les génériques devant représenter 75 % des ventes fin 2010. Or, dans son rapport sur les résultats 2010, la Sécurité sociale relève que le "taux de pénétration effectif du clopidogrel à fin décembre 2010 [était] inférieur de 10 points à l'objectif (64,6 % contre 75 %)". Si l'objectif de la Sécurité sociale ne constitue pas une référence précise et indiscutable de ce qui aurait dû prévaloir en l'absence de pratique, il fournit néanmoins un ordre de grandeur confirmant que le taux de générification de Plavix® a été significativement inférieur à ce qu'il aurait dû être. Plavix® étant le premier poste de remboursement de l'Assurance maladie, le manque à gagner est donc substantiel pour les comptes publics.*

### ***Une part de marché atypique pour l'auto-générique de Sanofi-Aventis au détriment des autres laboratoires génériques***

*La pratique en cause a permis par ailleurs à Sanofi-Aventis de bénéficier d'un taux de pénétration exceptionnel pour son propre générique, Clopidogrel Winthrop® (désormais dénommé Clopidogrel Zentiva®). Celui-ci bénéficie en effet d'une part de marché de plus de 34 % sur le segment des génériques du clopidogrel, soit une part de*

*marché environ quatre fois supérieure à celle que Sanofi-Aventis détient habituellement sur le marché français des génériques.*

***Des sanctions proportionnées à la gravité des faits, à l'importance du dommage causé à l'économie et à la situation de Sanofi-Aventis France***

*Sur la base de l'ensemble de ces éléments, l'Autorité de la concurrence a considéré que Sanofi-Aventis France avait abusé de sa position dominante sur le marché français du clopidogrel commercialisé en ville et avait, à ce titre, enfreint l'article L. 420-2 du code de commerce ainsi que l'article 102 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne. Sanofi, en sa qualité de société mère, a été tenue pour responsable du comportement de sa filiale.*

*La pratique étant particulièrement grave et ayant causé des effets anticoncurrentiels et engendré un dommage significatif à l'économie pendant une durée s'étendant sensiblement au-delà de sa période de mise en œuvre, elle justifie la sanction de 40,6 millions infligée à Sanofi-Aventis France ainsi que, à titre solidaire et conjoint, à sa société mère Sanofi. »*

## DÉCISION

**Article 1<sup>er</sup>** : Il est établi que les sociétés Sanofi-Aventis France, en tant qu'auteur de la pratique, et Sanofi, en sa qualité de société mère de Sanofi-Aventis France, ont enfreint les dispositions de l'article L. 420-2 du code de commerce ainsi que celles de l'article 102 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, en mettant en œuvre une pratique de dénigrement des génériques concurrents de Plavix® sur le marché français du clopidogrel commercialisé en ville .

**Article 2** : Il n'est pas établi que les sociétés Sanofi-Aventis France et Bristol Myers Squibb ont enfreint les dispositions de l'article L. 420-1 du code de commerce ainsi que celles de l'article 101 TFUE.

**Article 3** : Au titre de la pratique visée à l'article 1<sup>er</sup>, il est infligé conjointement et solidairement à Sanofi-Aventis France et à Sanofi une sanction pécuniaire de 40,6 millions d'euros.

**Article 4** : Les personnes morales visées à l'article 1<sup>er</sup> feront publier à leurs frais le texte figurant au paragraphe 696 de la présente décision dans les journaux « *Le Quotidien du Médecin* » et « *Le Quotidien du Pharmacien* », en respectant la mise en forme. Cette publication interviendra dans un encadré en caractères noirs sur fond blanc de hauteur au moins égale à trois millimètres sous le titre suivant, en caractère gras de même taille : « *Décision de l'Autorité de la concurrence n° 13-D-11 du 14 mai 2013 relative à des pratiques mises en œuvre dans le secteur pharmaceutique* ». Elle pourra être suivie de la mention selon laquelle la décision a fait l'objet de recours devant la cour d'appel de Paris si de tels recours sont exercés. Les personnes morales concernées adresseront, sous pli recommandé, au bureau de la procédure, copie de cette publication, dès leur parution et au plus tard le 15 juillet 2013.

Délibéré sur le rapport oral de M. Alexis Brunelle et l'intervention orale de M. Éric Cuziat, rapporteur général adjoint, par Mme Françoise Aubert, vice-présidente, présidente de séance, M. Patrick Spilliaert, vice-président, Mme Reine-Claude Mader-Saussaye et M. Jean-Vincent Boussiquet, membres.

La secrétaire de séance,

Béatrice Déry-Rosot

Pour la présidente de séance empêchée,

Le vice-président,

Patrick Spilliaert