



**HAL**  
open science

**Les médicaments génériques en France : état des lieux  
en 2017 et illustrations au travers d'analyses  
comparatives au sein de quelques groupes génériques du  
répertoire national**

Julien Rivierre, Nicolas Morel

► **To cite this version:**

Julien Rivierre, Nicolas Morel. Les médicaments génériques en France : état des lieux en 2017 et illustrations au travers d'analyses comparatives au sein de quelques groupes génériques du répertoire national. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01823500

**HAL Id: dumas-01823500**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01823500>**

Submitted on 26 Jun 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2017-2018

LES MEDICAMENTS GÉNÉRIQUES EN FRANCE : ÉTAT DES LIEUX EN 2017 ET ILLUSTRATIONS AU TRAVERS D'ANALYSES COMPARATIVES AU SEIN DE QUELQUES GROUPES GÉNÉRIQUES DU REPERTOIRE NATIONAL

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Julien RIVIERRE  
[Données à caractère personnel]

et

Nicolas MOREL  
[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 14/06/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mme le Docteur Marie JOYEUX-FAURE Marie

Membres :

M. le Professeur Denis WOUESSIDJEWÉ (Directeur de thèse)

Mme le Docteur Annabelle GEZE (Directrice de thèse)

Mme le Docteur Carole COPPO-ZIFFEL

Mme le Docteur Nathalie CRUNELLE-TRACOL

M. le Docteur Dominique STEGEL

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Michel SEVE

Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2017-2018

**ENSEIGNANTS -CHERCHEURS**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	LAPM-UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	BENOIT	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	-
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	THEMAS TIMC-IMAG – UMR CNRS 5525
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2 – INSERM U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM
DCE	BOULADE	MARINE	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
DCE	BOUVET	RAPHAEL	HP2
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	IAB – CRI INSERM U823
MCF	CAVAILLES	PIERRE	LAPM – UMR 5163 CNRS
AHU	CHANOINE	SEBASTIEN	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
DCE	COUCHET	MORGANE	LBFA
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG INSERM U1055
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI
PU	DROUET	EMMANUEL	UVHCI UMI 3265 EMBL CNRS
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
AHU	GARNAUD	CECILE	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBP-IBS UMI 3265 EMBL-CNRS
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	-
MCF	GROSSET	CATHERINE	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCF	KRIVOBOC	SERGE	LCBM IRTSV CEA
DCE	LE	CONG ANH KHANH	CERMA V
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	THEREX TIMC-IMAG
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	BFA INSERM U1055
DCE	MONTEMAGNO	CHRISTOPHE R	LRB
DCE	MOULIN	SOPHIE	HP2
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR CNRS 5553
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-
PU-PH	SEVE	MICHEL	IAB-CR INSERM – U823 IAB
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
DCE	TAHER	RALEB	IBS

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	UVHCI – UMR 3265 EMBL CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	VERNET	CELINE	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	CHARLES	UVHCI
PU	WOUESSIDDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

-----

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire  
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection  
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
 CRI : Centre de Recherche INSERM  
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique  
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement  
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et  
 de Cognition et Ontogenèse »  
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
 IAB : Institut Albert Bonniot,  
 IBS : Institut de Biologie Structurale  
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel  
 MCF : Maître de Conférences des Universités  
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens  
 Hospitaliers  
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
 PRAG : Professeur Agrégé  
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
 PU : Professeur des Universités  
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la  
 Santé  
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
 UMR: Unité Mixte de Recherche  
 UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 09/01/2018

# REMERCIEMENTS

---

## **A notre présidente de jury,**

**Le Docteur Marie JOYEUX-FAURE**, pour l'honneur que vous nous faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

## **A nos directeurs de thèse respectifs,**

**Le Docteur Annabelle GÈZE et le Professeur Denis WOUESSIDJEWE**, pour nous avoir accompagnés et encouragés tout au long de cette thèse. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et vos précieuses relectures, tant pour l'aspect scientifique que pour la grammaire.

## **Aux membres du jury,**

A **Nathalie CRUNELLE-TRACOL, Docteur en pharmacie**, merci de t'être proposée et d'avoir répondu présente pour participer au jury de cette thèse. D'un point de vue plus personnel, je te remercie de la confiance que tu m'as accordée pour cette collaboration à la Pharmacie des Boulevards.

A **Madame COPPO-ZIFFEL, Docteur en pharmacie**, nous vous remercions sincèrement d'assister en tant que membre du jury et d'apporter votre connaissance de la pratique officinale et des médicaments génériques.

A **Monsieur STEGEL, Médecin Généraliste et Médecin du sport** pour avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse et permettre un débat enrichi de votre pratique médicale quotidienne.

Merci à l'ensemble des membres du jury, et aux personnes nous ayant accompagnées au cours de nos études et dans ce travail.

*Remerciements de Nicolas :*

A mes parents, pour m'avoir accompagné jusqu'ici, en me tirant toujours vers le haut. A toi Papa, qui a su me transmettre ton âme de compétiteur et ta sagesse, qui me permettent de ne jamais baisser les bras même dans la difficulté. Merci maman, pour ton soutien avec amour et réconfort durant toute ma scolarité, tes nombreuses relectures et corrections orthographiques bien venues. Je ne saurai vous remercier suffisamment pour tout ce que vous avez fait pour moi et d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

A Pauline, ma sœur pour être toujours présente pour moi, et tous ces bons moments passés ensemble depuis ta naissance et jusqu'à aujourd'hui.

A Clémence, pour ta patience, ta joie de vivre, ton goût des bons produits qui égaye notre quotidien, et tes conseils avisés qui me permettent de m'améliorer tous les jours. Enfin les études touchent à leur but, à nous d'écrire notre histoire !

A ma famille, pour votre soutien et votre affection.

Au « gang des poneys », Alison, Caroline, Morgane, Baptiste, Clément, Maxime<sup>2</sup>, Victor et Xavier, pour partager ces bons moments depuis maintenant tant d'années, et votre amitié sans faille.

A mes amis de la fac, Alexandra, Amelle, Léa, Marion, Pauline, Arthur, Marin, Romain et bien évidemment toi Julien, merci pour ces bons moments passés ensemble, vos soutiens en période de révisions, au final ces 6 années sont passées bien vite.

A la famille KAUFFMANN, pour votre accueil, votre bienveillance, et votre soutien lors de ces repas dominicaux.

A Damien, pour m'avoir donné le goût de la pharmacie, la rigueur dans le travail nuancé de « coolitude ». Merci de ta confiance pour le stage de fin d'études, et la collaboration qui en a découlée.

Merci aux équipes de la Pharmacie des Boulevards, de la Pharmacie du Cyrano, de la Pharmacie Saint Jacques pour m'avoir accueilli, formé, toujours dans une très bonne ambiance de travail.

*Remerciements de Julien :*

A mes parents, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Merci d'avoir toujours été présents pour moi, votre soutien sans faille et votre amour m'ont permis d'aborder mes années d'étude avec sérénité. Je vous dois ce travail et tout mon parcours.

A mon frère, Aurélia et à Gabin, pour vos nombreux encouragements. Vos visites, les moments partagés ensemble et les bonnes joues de Gabin m'ont donné la motivation et l'entrain nécessaire à la réalisation de cette thèse.

A Pauline, sans qui ce travail n'aurait jamais été possible. Merci pour tout ton amour, ta patience ton soutien quotidien depuis si longtemps. Tes danses de la joie et tous nos moments de bonheur m'ont permis de ne jamais baisser les bras. Je sais que je pourrais toujours compter sur toi. <3. I .β

A mes amis de la « bande de boulets », éparpillée aux 4 coins de la France et d'ailleurs, ma deuxième famille. Merci de m'avoir toujours entouré depuis plus de 10 ans malgré la distance. A toutes nos fêtes passées et à venir ! Merci aux Lyonnais de m'avoir accueilli pour que je puisse « travailler à la BU » ; p, ces pauses m'ont été salvatrices !

A mes amis (parfois anciennement) Grenoblois : Amelle, Alexandra, Thomas, Romain, Arthur, Léa, Marin et Marion et *of course* Nicolas, merci d'avoir été présents, d'avoir égayé et permis à ces longues années d'études de passer bien trop vite. A nos soirées Berthom & Cham !

Merci à toute l'équipe de la Pharmacie des Allobroges, de m'avoir accueilli et appris le métier dans la bonne humeur, mention spéciale aux samedis fin d'après-midi ! Merci également de m'avoir soutenu et encouragé durant toutes mes années d'études.

Merci également à l'équipe de la Pharmacie de Veyrier-du-Lac pour m'avoir permis de continuer à me former pendant la longue écriture de cette thèse, toujours dans une ambiance bienveillante et chaleureuse.

# TABLE DES MATIERES

---

1.	Introduction.....	19
2.	Médicaments génériques : Etat des lieux.....	21
2.1.	Le médicament générique en France .....	21
2.2.	Définitions et historique général du médicament générique en France .....	21
2.2.1.	Evolution du médicament générique en France .....	21
2.2.2.	Focalisation sur le droit de substitution accordé aux pharmaciens.....	24
2.3.	La définition de médicaments génériques à l'étranger .....	28
2.3.1.	En Europe.....	28
2.3.2.	Hors Europe – Les Etats-Unis .....	29
2.4.	Aspects réglementaires des médicaments génériques en France.....	31
2.4.1.	Cycle administratif des médicaments génériques .....	31
2.4.2.	Constitution du dossier et procédure de demande d'AMM.....	33
2.4.3.	Demande d'AMM de médicament générique versus demande d'AMM de médicament princeps .....	37
2.4.4.	Obligations des fabricants de médicaments génériques .....	40
2.4.5.	Inspection & Contrôle des médicaments génériques .....	42
2.4.6.	Les impuretés.....	53
2.4.7.	Provenance des médicaments génériques : Etat des lieux du circuit pharmaceutique.....	57
2.4.8.	Répertoire des médicaments génériques .....	61
2.5.	Les essais de bioéquivalence .....	66
2.5.1.	Bioéquivalence : Définition.....	66
2.5.2.	Médicaments à marge thérapeutique étroite .....	70
2.5.3.	Bioéquivalence : Explication de la « marge ».....	71
2.5.4.	La bioéquivalence entre différents médicaments génériques n'est pas forcément admise .....	72
2.5.5.	Exonération d'essais de bioéquivalence pour certaines classes de médicaments génériques.....	74
2.6.	Les excipients.....	80
2.6.1.	Liste d'excipients et leurs rôles en galénique .....	81
2.6.2.	Les polymères utilisés pour le pelliculage.....	83
2.6.3.	Les excipients à effet notoire.....	84

2.7.	Les auto-génériques.....	86
2.8.	Les médicaments non substituables en France .....	93
2.8.1.	Les antiépileptiques .....	93
2.8.2.	Substitutifs aux opiacés .....	94
2.8.3.	Hormones Thyroïdiennes.....	96
2.8.4.	Immunosuppresseur (Mycophénolate Mofétil).....	97
2.8.5.	Le cas des antibiotiques injectables.....	99
2.9.	Spécialités princeps et génériques, mêmes obligations .....	103
3.	Le médicament générique d'un point de vue économique .....	104
3.1.	Prix de vente des médicaments et remboursement.....	106
3.1.1.	En France .....	106
3.1.2.	Au Royaume-Uni .....	116
3.1.3.	En Allemagne .....	119
3.1.4.	Aux Etats Unis .....	122
3.1.5.	Récapitulatif.....	123
3.2.	L'impact des médicaments génériques au niveau économique .....	125
3.2.1.	A l'échelle européenne .....	125
3.2.1.	En France .....	126
3.2.3.	Comparaison des marchés des médicaments génériques : Allemagne, France, Royaume Uni et USA.....	130
3.2.4.	Pistes de réflexions pour développer le marché du générique en France.....	132
4.	Discussion.....	134
4.1.	Perception des médicaments génériques.....	134
4.1.1.	Dans le monde en général : Lecture d'une méta-analyse récente .....	135
4.1.2.	En France : .....	139
4.1.3.	Autres facteurs influençant la perception que se font les patients des médicaments génériques.....	144
4.2.	Le rôle des professionnels de santé.....	148
4.3.	Médicaments génériques : beaucoup d'arguments en faveurs mais certains aspects restent à discuter .....	149
5.	Comparaison de formulation pour deux catégories de médicaments .....	150
5.1.	Définition .....	150
5.1.1.	Introduction .....	150
5.1.2.	Matériel et méthode.....	150
5.1.3.	Résultats .....	151
5.2.	Introduction .....	153

5.3.	Les formes à libération immédiates.....	154
5.3.1.	Groupe générique : Déroxat® - Paroxétine 20mg comprimé pelliculé .....	154
5.3.2.	Groupes génériques : Seroplex® - Escitalopram 5-10-15-20 mg comprimé pelliculé.....	157
5.3.3.	Groupe générique : Seropram® - Citalopram 20mg comprimé pelliculé .....	160
5.3.4.	Groupe générique : Anafranil® - Clomipramine 10 mg et 25 mg comprimés enrobés .....	164
5.3.5.	Groupe générique : Anafranil® - Clomipramine 75 mg Comprimé pelliculé sécable .....	167
5.3.6.	Groupe générique : Ixel® - Milnacipran 25 mg et 50 mg gélule.....	169
5.3.7.	Groupe générique : Norset® - Mirtazapine 15 mg comprimé pelliculé .....	171
5.3.8.	Groupe générique : Floxyfral® - Fluvoxamine 50 mg comprimé pelliculé sécable .....	174
5.3.9.	Groupe générique : Stablon® - Tianeptine 12,5 mg comprimé enrobé.....	176
5.3.10.	Groupe générique : Prozac® - Fluoxétine 20 mg comprimé dispersible sécable	179
5.3.11.	Groupe générique : Prozac® - Fluoxétine 20 mg gélule .....	183
5.3.12.	Groupe générique : Zoloft® - Sertraline 50 mg gélule .....	186
5.3.13.	Groupe générique : Zoloft® - Sertraline 25 mg gélule .....	189
5.4.	Commentaires généraux pour les formes à libération immédiate solides ....	192
5.4.1.	Concernant le noyau des comprimés et le contenu des gélules.....	192
5.4.2.	Concernant l'enrobage ou le pelliculage des comprimés et de l'enveloppe des gélules.....	195
5.5.	Les formes à libération modifiée - formes à libération prolongée .....	197
5.5.1.	Groupe générique : Effexor® - Venlafaxine LP 37,5 mg gélule à libération prolongée.....	197
5.5.2.	Groupe générique : Effexor® - Venlafaxine LP 75 mg gélule à libération prolongée.....	205
5.6.	Commentaires généraux pour les formes à libération prolongée .....	208
5.7.	Les formes à libération modifiée - forme gastrorésistante .....	209
5.7.1.	Groupe générique : Cymbalta® - Duloxétine 30 mg gélule gastrorésistante .	209
5.7.2.	Groupe générique : Cymbalta® - Duloxétine 60 mg gélule gastrorésistante :	212
5.8.	Commentaires généraux pour les formes gastrorésistantes .....	214
5.9.	Conclusion générale pour tous les types de systèmes .....	215

5.10.	Cas d'un groupe générique, de la classe des antiépileptiques .....	219
5.10.1.	Groupe générique antiépileptique : Lamictal® - Lamotrigine 100 mg comprimés dispersibles ou à croquer .....	219
6.	Conclusion .....	222
7.	Annexes .....	225
7.1.	Les formes galéniques .....	225
7.2.	Molécules incluses dans les calculs de la Rémunération sur Objectif de Santé Publique 2017 .....	227
7.3.	Résultats du questionnaire téléphonique réalisé entre le 10/10/2017 et le 21/12/2017 .....	228
8.	Références bibliographiques .....	231

# Liste des figures

---

Figure 1 : Schéma illustrant le Cycle Administratif des médicaments (14) .....	32
Figure 2 : Le contenu du format CTD ou « triangle » du CTD (16).....	37
Figure 3 : Contrôles des médicaments génériques, données de 2015(21) .....	44
Figure 4 : Schéma de déroulement d'un essai de bioéquivalence .....	68
Figure 5 : Exemple d'une courbe de biodisponibilité .....	68
Figure 6 : Représentation de l'IC 90% .....	70
Figure 7 : Courbe d'explication de la marge thérapeutique.....	70
Figure 8 : Filiales de laboratoires produisant des médicaments génériques détenues par des laboratoires détenteurs de brevets de médicaments princeps, au 13/03/2018 .....	90
Figure 9 : Exemple illustrant le marché de production des médicaments génériques .....	91
Figure 10 : Illustrations d'un exemple de production de médicament générique par un laboratoire détenteur du brevet, et de distribution par deux filiales de médicaments génériques.....	92
Figure 11 : Dépenses de protection sociale dans l'UE (en pourcentage du P.I.B. en 2013) ..	105
Figure 12 : Fixation du prix d'un médicament remboursable en France.....	108
Figure 13 : Récapitulatif de la politique tarifaire des médicaments génériques en France (89) .....	112
Figure 14 : Evolution du taux de prescription en DCI depuis la mise en application de l'accord des syndicats nationaux des médecins et de la CNAMTS(74), à partir de données IMS Health .....	114
Figure 15 : Médecins généralistes interrogés sur leur pratique de rédaction prescription entre juin 2014 et mars 2017 (93).....	115
Figure 16 : Récapitulatif de la politique tarifaire des médicaments génériques en Angleterre(89) .....	118
Figure 17 : Récapitulatif de la politique tarifaire des médicaments génériques en Allemagne .....	121
Figure 18 : Comparaison des différents systèmes de régulation des prix et de santé.....	124
Figure 19 : Répartition du Marché du Médicament remboursable en France 2015 – Gers Mars 2015 .....	128

Figure 20 : Evolution du marché des médicaments génériques en France – Répertoire des médicaments génériques en pourcentage du marché remboursable (données LEEM - Bilan Economique 2017(103) ) .....	129
Figure 21 : Evolution du marché des médicaments génériques en France – Part de médicaments génériques en pourcentage du Répertoire des génériques (données LEEM – Bilan Economique 2017(103)) .....	129
Figure 22 : Part des médicaments génériques dans le marché des médicaments remboursables en 2015 (108)(109)(110) .....	130
Figure 23 : Part de marché des principales statines par pays en 2012- Source IMS Health 2012.....	131
Figure 24 : Médecins généralistes interrogés sur leur pratique de rédaction prescription en entre juin 2014 et mars 2017(115).....	140
Figure 25 : : Constatation par les pharmaciens des pratiques de prescription (115).....	141
Figure 26 : Motivation des médecins pour prescrire en DCI seule(115) .....	142
Figure 27 : Enquête téléphonique - parmi 4 classes médicamenteuses, avec lesquelles la substitution est plus compliquée .....	152
Figure 28 : Mécanisme d'action des petits comprimés à LP réservoirs contenus dans les gélules .....	197
Figure 29 : Mécanisme d'action des minigranules à LP contenues dans les gélules.....	198
Figure 30 : Minigranules A, système réservoir, le PA est dissout dans une matrice inerte	198
Figure 31 : Minigranules B, système réservoir, le PA est pulvérisé à la surface d'un noyau inerte de saccharose.....	198
Figure 32 : Mécanisme d'action des comprimés LP matriciels inertes contenus dans les gélules .....	199

# Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Tableau comparatif des dossiers d'AMM princeps vs génériques.....	38
Tableau 2 : Recensement des référentiels et niveaux d'inspection pour les médicaments ...	43
Tableau 3 : Nombre d'inspections d'établissements pharmaceutiques réalisées & sanctionnés par l'ANSM entre 2009 et 2015.....	45
Tableau 4 Nombre d'inspections de sites de fabrication de matières premières réalisées par l'ANSM entre 2009 et 2015 .....	46
Tableau 5 : Nombre d'inspections de bioéquivalence réalisées par l'ANSM entre 2012 et 2015.....	46
Tableau 6 : Comparatif de non-conformité des contrôles en laboratoire entre médicaments génériques et non génériques [13,20] .....	48
Tableau 7 : Cartographie des régions où ont eu lieu des inspections de bioéquivalence inspectées entre 2012 et 2015 par l'ANSM.....	51
Tableau 8 : Seuils applicables aux impuretés d'une substance active .....	55
Tableau 9 : Seuils applicables aux impuretés d'une substance active et aux produits de dégradation d'un produit existant .....	56
Tableau 10 : Répartition en valeur et volume des principes actifs produits hors union européenne par les pays tiers (en pourcentage), en 2012 (24) .....	58
Tableau 11: Exemple issu du Répertoire des médicaments génériques – Version Septembre 2017.....	62
Tableau 12 : Bilan des AMM et évolution du nombre de groupes génériques (23).....	63
Tableau 13 : Les quatre classes selon la BCS, selon « Révision de la procédure de dérogation aux études de biodisponibilité par l'OMS (52)» .....	76
Tableau 14 : Critères BCS Classe I/BCS Classe III .....	78
Tableau 15 : Rôles et principaux excipients utilisés en galénique.....	82
Tableau 16 : Polymères utilisés pour le pelliculage(58) .....	84
Tableau 17 : Exemple issu du Répertoire des médicaments génériques (Version Septembre 2017) .....	86
Tableau 18: Médicaments auto-génériques, essentiellement similaires et apparentés aux essentiellement similaires .....	88

Tableau 19 : Médicaments princeps et génériques, mêmes obligations, équivalences et différences.....	103
Tableau 20 : Composition d'un prix TTC d'un médicament princeps en France .....	109
Tableau 21 : Exemple de décote des prix.....	111
Tableau 22: Evolution des Prix, Volume et Coût des traitements entre 2005 et 2014, établie pour les 6 principales aires thérapeutiques (ARAll, antiépileptiques, antipsychotiques, IPP, anti-cholestérol, antidiabétique oraux).....	126
Tableau 23 : récapitulatif issu de l'enquête de l'IPSOS pour le LEEM 2016(95).....	139
Tableaux 24 : Groupe générique : Déroxat® - Paroxétine 20mg comprimé pelliculé .....	155
Tableaux 25 : Groupes générique Seroplex® 10 mg – Escitalopram comprimé pelliculé .....	158
Tableaux 26 :Groupe générique Seropram® 20 mg – Citalopram comprimé pelliculé .....	161
Tableau 27 : Groupe générique : Anafranil®10 mg – Clomipramine comprimé enrobé .....	164
Tableau 28 : Groupe générique Anafranil® 75 mg – Clomipramine comprimé pelliculé sécable .....	167
Tableau 29 : Groupe générique Ixel® 25 mg – Milnacipran gélule.....	169
Tableaux 30 :Groupe générique Norset® - Mirtazapine 15 mg comprimé pelliculé .....	172
Tableau 31 : Groupe générique Floxyfral® 50 mg – Fluvoxamine comprimé pelliculé sécable .....	174
Tableau 32 : Groupe générique Stablon®12,5 mg – Tianeptine comprimé enrobé.....	176
Tableaux 33 : Groupe générique Prozac® 20 mg – Fluoxétine comprimé dispersible sécable .....	180
Tableaux 34 : Groupe générique Prozac® 20 mg – Fluoxétine gélule .....	184
Tableaux 35 : Groupe générique Zoloft® 50 mg – Sertraline gélule.....	187
Tableaux 36 : Groupe générique Zoloft® 25 mg – Sertraline gélule.....	190
Tableaux 37 : Contenu des gélules du groupe générique Effexor® LP 37,5 mg - Venlafaxine 37,5 mg.....	200
Tableau 38 : Systèmes réservoirs : gélules contenant des minigranules LP dans le groupe générique Effexor® - Venlafaxine LP 37,5mg .....	201
Tableaux 39 : Systèmes réservoirs : gélules contenant plusieurs petits comprimés LP dans le groupe générique Effexor® - Venlafaxine LP 37,5mg .....	202
Tableau 40 : Système matriciel : gélules contenant un comprimé LP matriciel : Effexor® - Venlafaxine LP 37,5mg .....	203

Tableaux 41 : Groupe générique Effexor®) 75 mg LP – Venlafaxine gélule à libération prolongée .....	206
Tableau 42 : Groupe générique Cymbalta® 30 mg – Duloxétine gélule gastrorésistante .....	209
Tableau 43 : Groupe générique Cymbalta® 60 mg – Duloxétine gélule gastrorésistante .....	212
Tableau 44 : Groupe générique Lamictal® 100 mg – lamotrigine comprimé dispersible ou à croquer .....	219

# Liste des Abréviations

---

- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
- AUC : *Area Under the Curve*
- BCS : *Biopharmaceutical Classification System*
- BPDG : Bonnes Pratiques de Distribution en Gros
- BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP en Anglais)
- CCP : Certificat Complémentaire de Protection
- CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
- CHMP: *Committee for medicinal products for human use* – Comité des médicaments à usage humain
- CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
- CSP : Code de la Santé Publique
- CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
- CTD : *Common Technical Document*
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- EDQM: *European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare* - Direction Européenne de la qualité du Médicament
- EMA : *European Medical Agency* – Agence Européenne des Médicaments
- EEN : Excipient à Effet Notoire
- FDA. : *Food & Drug Administration*
- ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
- JORF : Journal Officiel de la République Française
- NHS : *National Health Service*
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé

- OMCL : *Official Medicines Control Laboratories* – Réseau Européen des laboratoires officiel de contrôle des médicaments et matières premières.
- PA : Principe Actif
- PIC/S: *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*
- PLFSS : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
- PPC : *Prescription Prepayment Certificates*
- PSUR : *Periodic Safety Update Report* – Rapport Périodique Actualisés de Sécurité
- ROSP : Rémunération sur Objectif de Santé Publique
- SMR : Service Médical Rendu
- TGA : *Therapeutic Goods Administration*
- UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

# Lexique & définitions

---

- Biodisponibilité : décrit comment un principe actif devient disponible dans l'organisme pour produire son action thérapeutique. Elle est caractérisée par des données de pharmacocinétique c'est-à-dire par la quantité de principe actif disponible (qui atteint le sang) et la vitesse de ce processus (1).

- Pharmacocinétique : il s'agit de l'étude du devenir du principe actif d'un médicament dans l'organisme, au travers de 4 grandes étapes (absorption, distribution, métabolisation et élimination), ceci permettant d'établir la relation dose-concentration sanguine du principe actif au cours du temps.

- Bioéquivalence : décrit l'équivalence de biodisponibilité pour une même quantité de principe actif administrée. Si la bioéquivalence est démontrée entre un médicament princeps et le médicament générique alors l'exposition à la substance active sera identique entre le médicament générique et le princeps. Et si l'exposition est équivalente alors l'efficacité du médicament (effet pharmacodynamique) sera identique à celle du princeps (1).

- Pharmacodynamie : il s'agit de l'étude de l'action du principe actif d'un médicament sur l'organisme, permettant de décrire l'action d'un principe actif sur sa cible thérapeutique ainsi que sa relation dose-effet.

- Effet Nocébo : apparition d'effets indésirables bénins, d'origine surtout psychologique, après administration d'un médicament inactif ou qui ne peut lui-même produire ces effets. (Par analogie avec effet placebo).

## 1. Introduction

En 2016 en France, le marché des médicaments remboursables représentait une valeur de 18,2 milliards d'euros. Au sein de ce marché le Répertoire générique total correspond à 30% de cette valeur, soit 5,5 milliards d'euros : 2 milliards pour les médicaments princeps et 3,5 milliards pour les médicaments génériques.

Depuis 2000, les médicaments génériques ont permis de réaliser des économies de presque 22 milliards d'euros. Ces économies représentent 2,2 milliards d'euros rien que pour l'année 2016 (2).

Depuis une quinzaine d'années la part de médicaments génériques croît régulièrement, quand la part de spécialités princeps, innovantes, tend à diminuer. La croissance du marché des médicaments génériques résulte de nombreuses mesures politiques qui ont pour but d'impliquer les professionnels de santé.

Malgré leur avantage économique certain, qui permet de préserver notre système de santé, les médicaments génériques restent mal perçus en 2018, plus de 20 ans après leur introduction. Nous avons pu constater dans notre pratique officinale quotidienne qu'une proportion importante de patients restent méfiants ou refusent catégoriquement les médicaments génériques. Le but de ce travail est donc de faire un état des lieux le plus complet sur le médicament générique, afin de lever la plupart des doutes et appréhensions les concernant.

La première partie de la thèse sera dédiée aux définitions des médicaments en général et à celle des médicaments génériques ainsi que l'évolution historique de ces derniers. Les différentes mesures réglementaires et administratives seront développées, ce qui nous permettra de mettre en évidence le rôle des professionnels de santé dans l'utilisation des médicaments génériques. Nous aborderons ensuite les documents administratifs à fournir pour obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments génériques. Les aspects pharmacologiques et de contrôles qualité seront particulièrement détaillés.

Enfin, la définition française des médicaments génériques sera comparée avec celles des pays pour lesquels la pénétration de cette catégorie de médicaments est forte.

La deuxième partie du mémoire, mettra en évidence les aspects économiques qui découlent de la progression du marché des médicaments génériques en France. Ce marché sera ensuite comparé, avec celui des Etats-Unis, ainsi que celui de l'Allemagne et du Royaume-Uni. Cette comparaison permettra de mettre en avant les différences des principaux marchés qui régulent les médicaments génériques dans le monde.

La troisième partie va permettre de mettre en lumière, au travers d'études scientifiques et de méta-analyses, la perception que se font les personnels de santé, médecins, pharmaciens ainsi que celle des patients sur l'usage des médicaments génériques. Cette comparaison donnera des pistes afin de comprendre le retard du marché français par rapport à ces autres pays.

La dernière partie de la thèse concerne les résultats et les conclusions d'une enquête téléphonique réalisée auprès des pharmaciens d'officine. Il s'agissait de recueillir les impressions de ces professionnels sur les difficultés de substitution entre plusieurs classes pharmacologiques. La catégorie pour laquelle il ressort le plus de difficultés de substitution sera ensuite étudiée : Les compositions des médicaments génériques seront comparées à leurs principes respectifs au sein de chaque groupe générique, afin de voir si des différences galéniques majeures existent.

## 2. Médicaments génériques : Etat des lieux

### 2.1. Le médicament générique en France

Avant tout propos, il est nécessaire de rappeler la définition légale du médicament édictée dans l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP) : « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.*

*Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.*

*Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.*

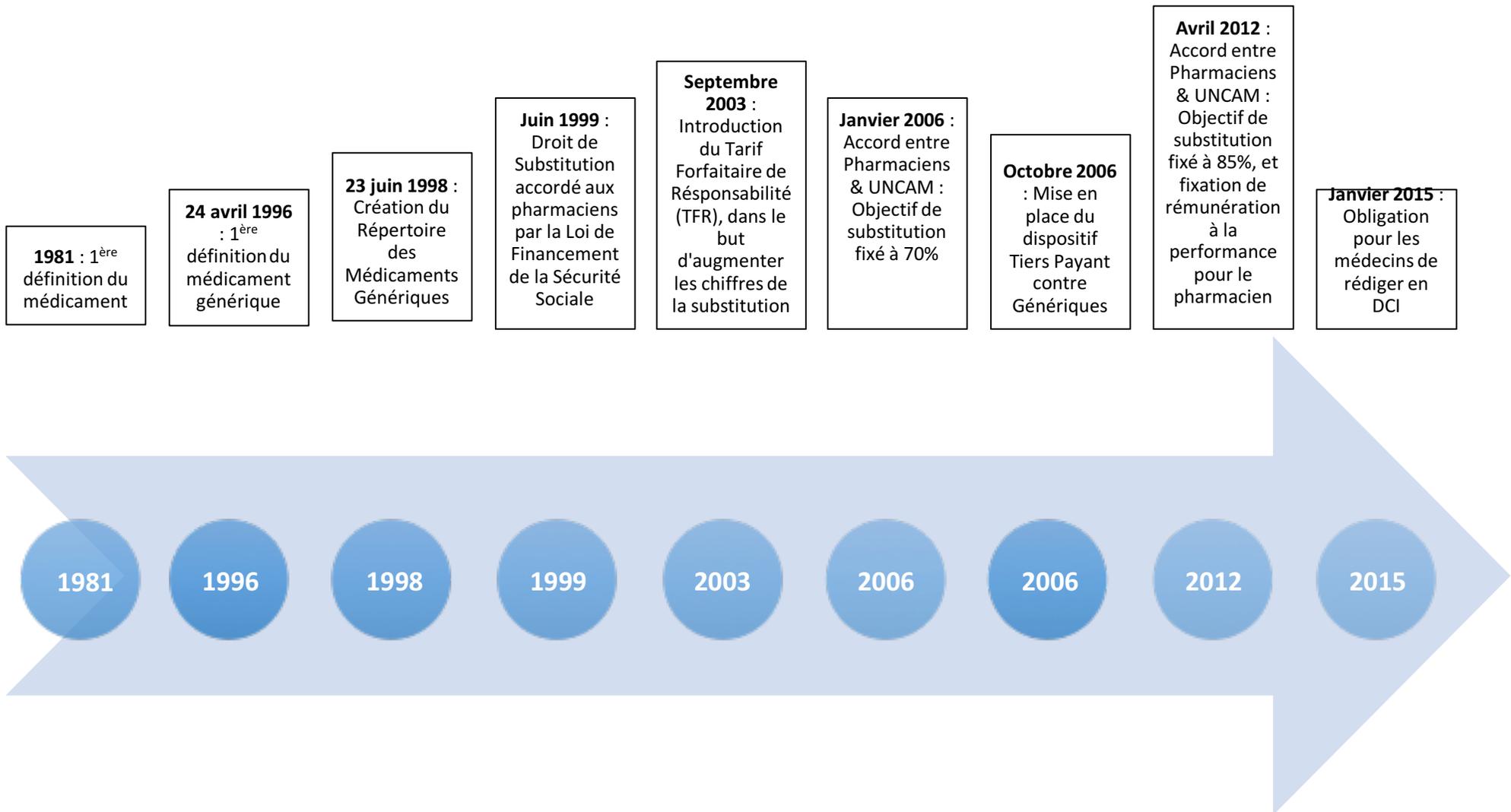
*Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament. (3) »*

Dans cette définition, le terme de « médicament générique » n'apparaît pas, cependant nous verrons que cette catégorie de médicament bénéficie aussi de sa propre définition qui a évolué au fil du temps.

### 2.2. Définitions et historique général du médicament générique en France

#### 2.2.1. Evolution du médicament générique en France

## Dates clés de 1981 à nos jours



La première définition du médicament générique est rédigée en 1981 par la Commission de la Concurrence : « *On entend par médicament générique, toute copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par la chute du brevet dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection. Peuvent être considérés comme génériques aussi bien des médicaments vendus sous nom de marque ou appellation de fantaisie (par exemple Bisocé Gé®, qui est un médicament générique du Cardensiel®) que des médicaments sous (D.C.I.) dénomination commune internationale (Bisoprolol qui est un autre médicament générique du Cardensiel®) du ou des principes actifs qu'ils renferment, dénomination qui doit être assortie d'une marque ou du nom du fabricant* ». Cette première définition parle « d'une copie » sans en spécifier les conditions et les moyens à mettre en œuvre pour produire cette copie.

Le 24 Avril 1996, une première **définition des médicaments génériques** est validée et inscrite dans le Code de la Santé Publique, par le décret signé par Monsieur Jacques Barrot alors ministre de la Santé (4) : « *On entend par spécialité générique d'une autre spécialité **une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec l'autre spécialité a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.** Pour l'application du présent article, les différentes formes pharmaceutiques<sup>1</sup> orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique* »

Cette définition, procure un cadre précis aux médicaments génériques en précisant bien qu'il s'agit « d'une copie » ayant subi des tests pour prouver son **équivalence qualitative et quantitative en principe actif**, ainsi que sa **bioéquivalence**. En d'autres termes, le devenir *in vivo* du principe actif du médicament générique est superposable à celui de la spécialité princeps.

La définition du 24 Avril 1996 est complétée par la décision du 23 juin 1998 qui introduit les termes de « spécialité de référence » et de « groupes génériques. (5) » Ces ajouts vont permettre la création en juillet 1998 du Répertoire des Génériques par l'AFSSAPS

---

<sup>1</sup> [Annexes : A. Formes galéniques](#)

(devenue ANSM le 1er mai 2012). L'ANSM assure la réactualisation de ce répertoire tous les 6 mois.

### 2.2.2. Focalisation sur le droit de substitution accordé aux pharmaciens

Depuis juin 1999 et sur la base du Répertoire des Génériques, le droit de substitution d'une spécialité princeps par un médicament générique du Répertoire est accordé au pharmacien par la loi du 23 décembre 1998 portant sur le projet de financement de la Sécurité Sociale pour 1999 (6) qui explicite en ces termes : « [...]développer les génériques. Un répertoire complet des médicaments génériques est disponible depuis juillet 1998. Le droit de substitution accordé aux pharmaciens, sauf refus explicite des médecins, permettra le développement de ce type de produit [...] ».

Le décret n°99-946 (7) d'application du droit de substitution accordé aux pharmaciens est paru le 11 juin 1999, il précise les conditions du droit à la substitution, et permet aux pharmaciens de mettre à disposition un médicament « autre » que celui qui a été prescrit par le médecin.

Selon ce décret, plusieurs conditions doivent être réunies pour que le pharmacien puisse appliquer son droit de substitution :

- Le médicament dispensé doit appartenir au groupe de générique inscrit au Répertoire de l'ANSM.
- La substitution ne doit pas entraîner de coût supplémentaire pour la Sécurité Sociale
- La mention manuscrite « Non substituable » ne doit pas être apposée par le médecin, sinon la substitution est interdite
- Le patient doit être d'accord avec la substitution, et a le droit de la refuser

Si toutes ces conditions sont réunies alors le pharmacien peut appliquer ce droit de substitution.

Cependant il aura tout de même plusieurs obligations, à savoir :

- Ecrire sur l'ordonnance le nom de la spécialité qu'il a délivrée en exerçant son droit
- Ecrire la forme pharmaceutique, si elle est différente de celle initialement prescrite
- Ecrire la posologie, si elle est différente de celle rédigée par le médecin
- Ecrire le nombre d'unités de prise correspondant à la posologie du médicament, si ce nombre diffère de celui inscrit par le médecin.

Le pharmacien met sa responsabilité en jeu en appliquant le droit à la substitution. Il est dans son intérêt de questionner le patient concernant des allergies possibles, du fait de la présence possible d'excipients à effets notoires différents entre la spécialité initialement prescrite et le médicament générique proposée.

De par l'obtention du droit de substitution, le pharmacien est devenu l'acteur principal de la politique du médicament générique en France.

Le 13 août 2004, l'article L. 5121-1 du CSP régissant la définition du médicament générique est complétée comme suit : « *différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont considérés comme un même 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 apportées (8) ».*

Une évolution majeure voit le jour en février 2011 : l'article L5121-1 du CSP est à nouveau complété par le décret n°2011-149 (9). En effet, jusqu'à cette date, la substitution par un pharmacien d'une spécialité pharmaceutique à libération modifiée n'était possible que si cette spécialité était inscrite au Répertoire des groupes génériques, et si le médicament de substitution avait la même forme pharmaceutique.

Depuis ce décret, le Répertoire des groupes génériques est élargi aux formes pharmaceutiques orales à libération modifiée ayant une forme différente de la spécialité de

référence, sous réserve qu'elles remplissent certaines conditions : à savoir que les spécialités générique et princeps n'ont pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et de l'efficacité. Ainsi, un comprimé à libération prolongée pourra être substitué par une gélule à libération prolongée si les critères sont vérifiés, car ils ne le sont pas toujours.

Voici trois exemples pour illustrer notre propos :

- Le premier concerne la spécialité princeps Contramal® (tramadol) LP 200 mg, un comprimé à libération prolongée. Dans le groupe générique de cette spécialité, il est possible de trouver des formes pharmaceutiques différentes du princeps. Ce groupe contient une gélule à libération prolongée du laboratoire Arrow®, mais aussi des comprimés à libération prolongée comme pour le princeps (Tramadol LP 200 mg EG® et Mylan® par exemple). Le pharmacien pourra donc délivrer aussi bien des gélules LP que des comprimés LP de tramadol 200mg lors d'une prescription de Contramal® LP 200mg.
- L'exemple suivant concerne la spécialité Inexium®(Esomeprazole), dosée à 20 mg, un comprimé gastro-résistant. A l'origine, seule la forme de comprimé gastro-résistant existait, cependant à la suite de l'apparition de médicaments génériques pour cette spécialité, une nouvelle forme pharmaceutique a montré sa bioéquivalence avec la spécialité princeps : la gélule comprenant des minigranules gastrorésistants. Dans la pratique il est donc possible pour le pharmacien de délivrer indifféremment la forme comprimé gastro-résistant, ou gélule gastrorésistante d'esoméprazole 20mg avec une prescription d'Inexium® 20mg.
- Le troisième exemple concerne Omix® L.P (tamsulosine) L.P. 0,4 mg sous forme de gélule contenant des minigranules à libération prolongée et Omexel® L.P (tamsulosine) L.P. 0,4 mg sous forme de comprimé à libération prolongée. Ces deux spécialités, ont une forme galénique différente, Omexel® est un comprimé à matrice hydrophile, [voir 2.6.2](#), qui permet une libération du principe actif jusque dans le colon et pendant 24 heures et Omix® est une gélule de minigranules à libération prolongée. Or, les profils cinétiques de ces deux spécialités ne sont pas

superposables, bien que contenant la même dose de P.A. De ce fait, deux groupes génériques ont été créés par l'ANSM dans le Répertoire, un groupe Omix® et un groupe Omexel® (10).

Dans ce cas, la prescription en DCI peut amener à des erreurs de substitution car une prescription de tamsulosine LP 0,4mg sous forme de comprimé ne devra pas donner lieu à la délivrance de tamsulosine LP 0,4 sous forme gélule, car ces deux formes ne correspondent pas aux mêmes médicaments. Le pharmacien devra donc être vigilant et ne pas substituer Omix® par un médicament générique du groupe Omexel® et vis-versa.

La loi de financement de la Sécurité Sociale de 2015, permet à nouveau d'élargir le Répertoire des médicaments génériques, le décret d'application de cette loi est paru le 14 avril 2016 au Journal Officiel de la République Française. Cette loi, inscrite au CSP, art. L5121-1 5<sup>e</sup> b(11), stipule que peuvent-être inscrits au Répertoire, les médicaments à base de substance minérale, et ceux à base de substance végétale.

## 2.3. La définition de médicaments génériques à l'étranger

La définition du médicament générique peut différer selon les pays. Nous allons analyser les cas de l'Allemagne, du Royaume-Uni et des Etats-Unis.

### 2.3.1. En Europe

#### 2.3.1.1. En Allemagne

Le médicament générique est défini dans l'article 24b alinéa 2 de la loi sur le médicament (Arzneimittelgesetz). Sa traduction littérale décrit le médicament générique comme : *« un médicament générique qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique que le médicament princeps et dont la bioéquivalence a été démontrée par des études de biodisponibilités. Les différents sels, esters, isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont considérés comme un même principe actif, à moins que leurs qualités les différencient considérablement en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité. Les différentes formes pharmaceutiques orales avec une libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. (12)»*

Il s'agit donc d'une définition semblable à la définition française.

#### 2.3.1.2. Au Royaume-Uni

Au Royaume-Uni un médicament générique répond à la définition suivante : *« Un médicament générique contient le même principe actif en quantité équivalente à celui du médicament de référence. Un médicament générique doit avoir les mêmes propriétés de sécurité, qualité, d'efficacité et traiter la même pathologie que le princeps. La bioéquivalence doit être démontrée par une étude clinique pour prouver qu'il agit de la même manière que le princeps *in vivo*. »*

Un médicament générique peut-être proposé sur le marché dès lors que le brevet du princeps arrive à son terme.

De la même manière qu'en France, un générique peut contenir des excipients différents du princeps tant que la stabilité de la formule n'est pas altérée. Les excipients

peuvent donner une couleur différente, une taille différente, un goût différent tant que la bioéquivalence est respectée.

Il s'agit là d'une définition également proche de celle établie en France.

### 2.3.2. Hors Europe – Les Etats-Unis

Selon la FDA : « *A generic medicine works in the same way and provides the same clinical benefit as its brand-name version. This standard applies to all FDA-approved generic medicines. A generic medicine is the same as a brand-name medicine in dosage, safety, effectiveness, strength, stability, and quality, as well as in the way it is taken and should be used.* » (13). La définition américaine du médicament générique est similaire à la définition française, avec une équivalence de dosage du principe actif, une équivalence d'efficacité. Trois notions supplémentaires sont introduites par la FDA, la sécurité, la qualité et l'efficacité du médicament générique. Dans la définition française, ces trois notions sont sous entendues.

La FDA a établi une liste de plusieurs critères que doit respecter le fabricant de médicament générique afin de pouvoir être substitué à un princeps : « *FDA requires drug companies to demonstrate that the generic medicine can be effectively substituted and provide the same clinical benefit as the brand-name medicine that it copies. The abbreviated new drug application (ANDA) submitted by drug companies must show the generic medicine is the same as the brand-name version in the following ways :*

- *The active ingredient in the generic medicine is the same as in the brand-name drug/innovator drug.*
- *The generic medicine has the same strength, use indications, form (such as a tablet or an injectable), and route of administration (such as oral or topical).*
- *The inactive ingredients of the generic medicine are acceptable.*
- *The generic medicine is manufactured under the same strict standards as the brand-name medicine.*
- *The container in which the medicine will be shipped and sold is appropriate, and the label is the same as the brand-name medicine's label (13). »*

Selon la **FDA** le médicament générique est « pharmaceutiquement » équivalent au médicament princeps. C'est-à-dire qu'il a la même forme pharmaceutique (comprimés, gélules, liquide...), contient le même principe actif que le princeps, a la même efficacité et le même type de libération (libération immédiate, libération modifiée). Le fabricant et les sous-traitants éventuels doivent démontrer leur capacité à produire le médicament générique selon les critères industriels établis.

La définition des Etats-Unis semble la plus aboutie sur le plan scientifique et apparaît comme étant la plus rassurante pour le patient.

Elle insiste sur le fait que pour le médicament générique, le laboratoire doit être en capacité de pouvoir reproduire chaque étape de la production, tout en respectant les bonnes pratiques de fabrication. Le terme « pharmaceutiquement équivalent » est également employé pour résumer tous les points sur lesquels le médicament générique doit être identique au médicament princeps.

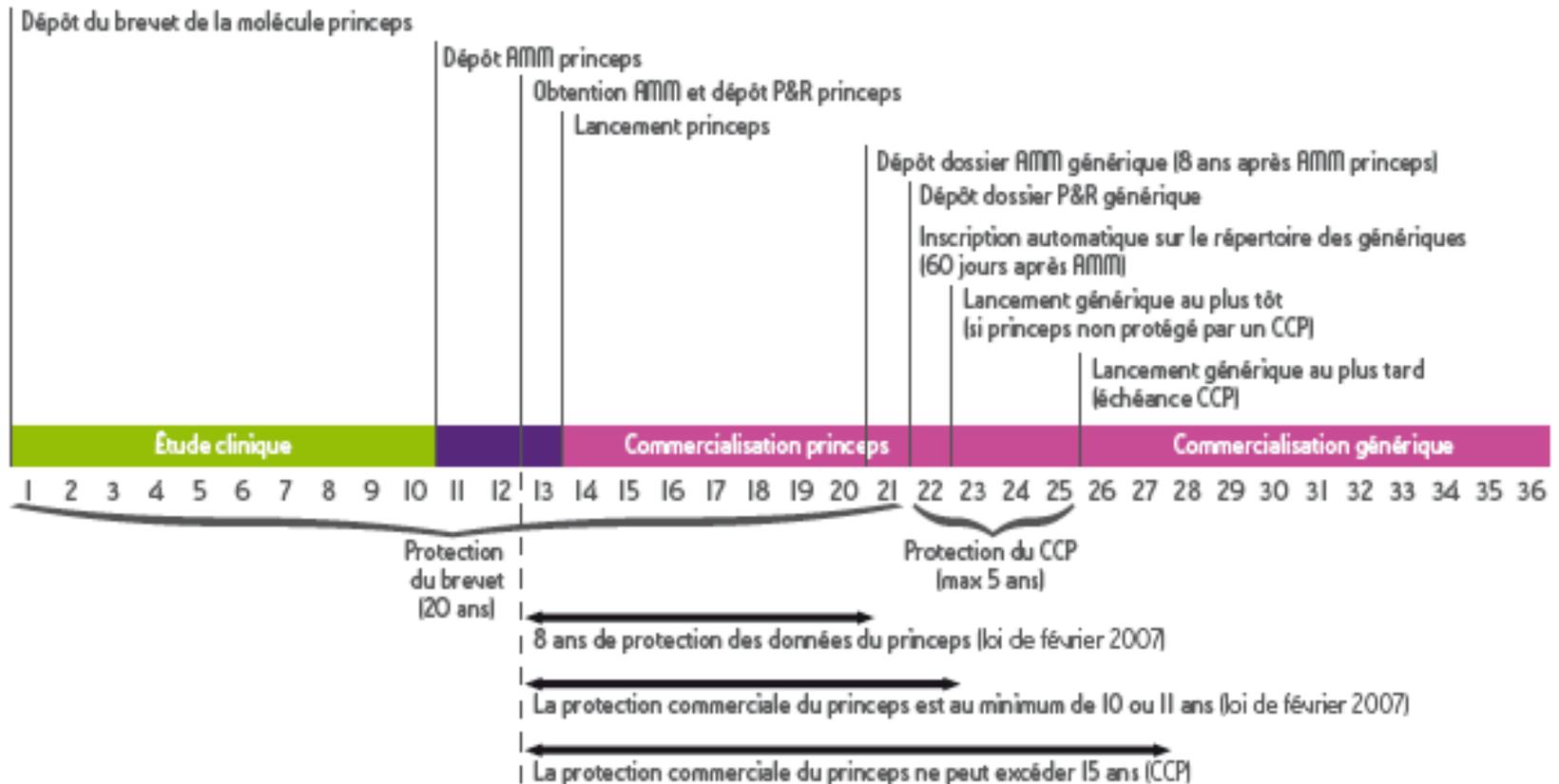
## 2.4. Aspects réglementaires des médicaments génériques en France

### 2.4.1. Cycle administratif des médicaments génériques

Comme pour tout autre produit du secteur industriel, les médicaments princeps peuvent faire l'objet de brevets d'inventions afin de réserver une exclusivité commerciale au profit de l'inventeur pour une durée de 20 ans à compter du jour de dépôt de la demande du brevet.

Dans la pratique un brevet n'est valable qu'une dizaine d'années pour les médicaments. Une molécule dont le brevet vient d'être déposé fera encore l'objet de recherches et d'améliorations pendant une dizaine d'années avant que les autorités sanitaires ne délivrent une AMM. Compte tenu du court délai restant de protection d'un brevet, un Certificat Complémentaire de Protection (CCP) peut-être alloué et allonger la durée du brevet de 5 ans maximum.

Lorsque les droits de protection de propriété intellectuelle arrivent à leur terme, soit entre 10 et 15 ans si le CCP est mis en place, l'invention tombe dans le domaine public. Le médicament princeps peut alors être « copié », *figure 1*.



CCP : certificat complémentaire de protection / P&R : prix et remboursement / Source : Mutualité française, observatoire du médicament, 2008

Figure 1 : Schéma illustrant le Cycle Administratif des médicaments (14)

Depuis 2005, il existe la notion d'AMM globale : lorsqu'un médicament obtient une nouvelle AMM pour une nouvelle indication, une nouvelle voie d'administration ou un dosage différent de ceux de l'AMM initiale, on considère alors que ces « extensions de gamme » font partie de la même AMM originelle : il n'y aura donc pas de délai de protection supplémentaire du brevet sur ces médicaments.

Prenons par exemple le cas d'un médicament de référence dont l'AMM a été demandée pour une forme gélule : si le laboratoire crée le même médicament, cette fois sous forme de comprimé, cette nouvelle présentation sera alors rattachée à l'AMM initiale de la gélule et ne bénéficiera pas d'une nouvelle protection « princeps » de 8 ans, ce qui n'était pas le cas auparavant.

#### 2.4.2. Constitution du dossier et procédure de demande d'AMM

A l'instar des médicaments de référence, pour pouvoir mettre sur le marché et commercialiser un médicament générique, les laboratoires pharmaceutiques doivent obtenir une AMM délivrée :

- Soit par l'autorité de santé française : par l'ANSM.
- Soit au niveau européen : par l'EMA, plus particulièrement du Comité des médicaments à usage humain (ou CHMP pour « Committee for medicinal products for human use »).

Il existe 4 procédures différentes d'octroi d'une AMM réparties en 2 types : (15)

- Les procédures européennes :
  - La procédure centralisée, qui permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les Etats membres de l'Union européenne. L'EMA par l'intervention du CHMP émet un avis et permet d'octroyer une AMM unique valable dans tous les Etats membres.
  - La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP), qui permet d'obtenir une AMM identique dans plusieurs états membres à partir d'une première AMM obtenue dans un état membre de référence (RMS).

- La procédure décentralisée (DCP), permet d'obtenir une AMM simultanément dans plusieurs états membres choisis par le demandeur, lorsqu'aucune autorisation n'a été délivrée dans l'Union européenne ou dans un Etat parti à l'accord sur l'Espace économique européen (EEE).
- La procédure nationale qui permet d'obtenir une AMM dans un seul état membre de l'UE, une AMM obtenue en France est délivrée par l'ANSM.

Pour obtenir l'AMM, le médicament est examiné à partir d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Quelle que soit la procédure choisie, dans tous les cas de figures précédemment cités, le dossier de demande doit être présenté au format standard « CTD » (Common Technical Document) commun à tous les Etats de l'Union européenne et des Etats faisant partie de l'EEE. A noter que le CTD peut être soumis sous format électronique (sous format .PDF) afin de remplacer à terme les soumissions papier.

Il existe deux types d'organisations de dossier électronique reconnus dans l'UE : le NeeS et l'eCTD :

- eCTD

Le format et le contenu de l'eCTD ont été définis par l'ICH (International Conference on Harmonisation). Ils sont communs et harmonisés entre l'UE, les USA et le Japon.

Seul le module 1 (voir page suivante) est différent selon le pays de soumission, car il répond à des spécificités régionales.

- NeeS

Cette structuration du dossier est commune à toute l'Union Européenne. Elle diffère de celle de l'eCTD uniquement par l'absence des fichiers de l'index général et de l'enveloppe.

Le dossier CTD regroupe les informations en cinq « modules » organisé de la manière suivante, *figure 2* (16)

- **Module 1 : Informations Administratives Régionales**
  - o Il est spécifique à chaque pays, et n'intègre pas le CTD harmonisé. Le contenu du module 1 est le suivant :

Numérotation de la section du module 1	Titre
<b>1.0</b>	Lettre de couverture
<b>1.1</b>	Table des matières
<b>1.2</b>	Formulaire de demande
<b>1.3</b>	Information produit
<b>1.3.1</b>	Résumés des Caractéristiques du Produit <sup>2</sup> RCP, étiquetage et notice
<b>1.3.2</b>	Maquettes
<b>1.3.3</b>	Echantillons
<b>1.3.4</b>	RCPS déjà approuvés dans les Etats membres
<b>1.4</b>	Information concernant les experts
<b>1.4.1</b>	Qualité
<b>1.4.2</b>	Non clinique
<b>1.4.3</b>	Clinique
<b>1.5</b>	Exigences spécifiques pour différents types de demandes
<b>1.6</b>	Evaluation du risque pour l'environnement
<b>1.6.1</b>	Organisme non génétiquement modifié

<sup>2</sup> RCP : document qui stipule plusieurs éléments caractérisant un médicament à savoir : la dénomination, la composition qualitative, la forme pharmaceutique, l'indication, les posologies, les contre-indications, les interactions médicamenteuses, les effets indésirables, les propriétés pharmacologiques.

- **Module 2 : Résumés**
  - Il résume les études développées dans les modules 3, 4 et 5 : études pharmaceutiques, chimiques, biologiques ainsi que les études cliniques et non cliniques.
- **Module 3 : Qualité (Fabrication et contrôle des principes actifs et des produits finis)**
  - Il décrit les procédés de fabrication, les contrôles effectués, les contrôles appliqués au PA, la mise en évidence des impuretés et leur contrôle, [se reporter à la partie [2.4.6](#)], les études de stabilité, ainsi que les contrôles sur les excipients et le produit fini.
- **Module 4 : Sécurité (rapports d'études non cliniques)**
  - Il décrit les informations recueillies lors de l'administration de médicament chez animal aboutissant à des rapports d'études de pharmacologie, de pharmacocinétique et de toxicité.
- **Module 5 : Efficacité (rapports d'études cliniques)**
  - Il contient les informations recueillies lors de l'administration de médicament chez l'humain. Il intègre les rapports d'études de bioéquivalence [se reporter à la partie [2.5](#)], ainsi que les études d'efficacité et de sécurité mais également les données qui seront recueillies post-commercialisation : la pharmacovigilance.

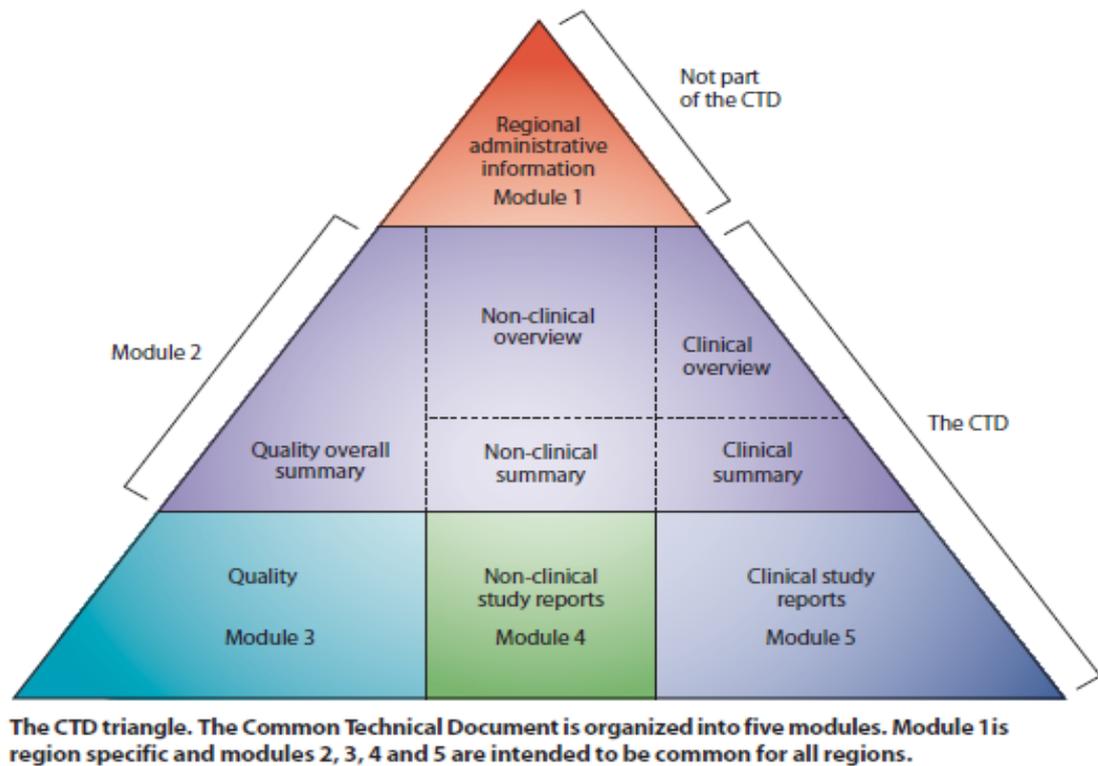


Figure 2 : Le contenu du format CTD ou « triangle » du CTD (16)

### 2.4.3. Demande d'AMM de médicament générique versus demande d'AMM de médicament princeps

La demande d'AMM pour les médicaments génériques, se fait par un dossier dit « allégé ». Un dossier d'AMM pour médicament générique ne contiendra pas d'essais précliniques et cliniques car ces données sont connues : en effet le princeps fait la preuve de sa sécurité et de son efficacité dans son dossier d'AMM, il n'est pas demandé au médicament générique de produire ces résultats déjà décrits et disponibles. Le dossier de demande d'AMM d'un médicament générique comportera alors quatre modules au lieu de cinq. Le module 4 (sécurité) n'est pas demandé, le module 5 (efficacité) est remplacé par les études de bioéquivalence, [tableau 1](#).

Dossier d'AMM	Médicaments princeps	Médicaments génériques
<b>Module 1</b>	Données administratives	Données administratives
<b>Module 2</b>	Résumé des dossiers (Résumé des modules 3-4-5)	Résumé des dossiers (Résumé des modules 3-4-5)
<b>Module 3</b> <i>Qualité</i>	Données chimiques & pharmaceutiques	Données chimiques & pharmaceutiques
<b>Module 4</b> <i>Sécurité</i>	<b>Données toxicologiques</b>	<b>Exonération</b> (le profil toxicologique du principe actif est connu)
<b>Module 5</b> <i>Efficacité</i>	<b>Données cliniques complètes</b> (études cliniques chez l'homme)	<b>Etudes de bioéquivalence</b>

Tableau 1 : Tableau comparatif des dossiers d'AMM princeps vs génériques

#### 2.4.3.1. Contenu du dossier d'AMM

Pour une demande d'AMM de médicaments génériques, l'article de loi L5121-28 du CSP stipule que « Lorsque la demande porte sur une spécialité générique d'une spécialité de référence qui est ou a été autorisée depuis au moins huit ans en France, le dossier fourni à l'appui de la demande comprend, outre les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les études de biodisponibilité démontrant la bioéquivalence à la spécialité de référence. » (17)

Le dossier d'AMM doit notamment contenir 2 documents principaux :

- Un dossier pharmaceutique prouvant la qualité du médicament générique
- Un dossier biopharmaceutique démontrant la bioéquivalence entre le princeps et le médicament générique [se reporter à la partie 2.5].

#### 2.4.3.2. Contenu du dossier pharmaceutique

Pour prouver la qualité du médicament générique, le dossier pharmaceutique doit comporter plusieurs éléments essentiels :

- Des éléments garantissant la qualité du médicament :
  - Indication de l'origine des matières premières
  - Analyses des matières premières
  - Indication des méthodes de fabrication
  - Caractérisation des impuretés de synthèse et de dégradations des matières premières
  - Indication des méthodes de contrôle du produit fini
  
- Des éléments justifiant la reproductibilité de fabrication du médicament d'un lot à l'autre :
  - Validation des méthodes de fabrication
  - Validation des méthodes de contrôle
  
- Des éléments justifiant le maintien de la qualité du médicament d'un lot à l'autre et de la stabilité du médicament au cours du temps
  
- Des preuves (notamment via des tests physico-chimiques) de la similarité entre médicament princeps et générique :
  - Caractéristiques physico-chimiques des substances actives utilisées
  - Preuves que le générique et le princeps ont la même composition qualitative et quantitative en principe actif.
  - Etudes de similarité physico-chimiques et pharmacotechniques entre médicament générique et spécialité de référence.

Aussi, les dossiers pharmaceutiques des spécialités génériques sont soumis aux mêmes degrés d'exigence et de précisions que ceux des spécialités de référence.

### 2.4.3.3. Contenu du dossier biopharmaceutique

Afin de garantir l'efficacité et la sécurité des médicaments génériques, le dossier biopharmaceutique reprend les données de biodisponibilité, démontrant la bioéquivalence entre le médicament générique et la spécialité de référence.

### 2.4.4. Obligations des fabricants de médicaments génériques

Dès l'obtention de l'AMM et le début de commercialisation du médicament générique, les obligations de qualité de fabrication, de contrôle, de sécurité et de pharmacovigilance sont identiques à celles d'un médicament princeps. Des inspections diligentées de l'ANSM permettent de vérifier à tout moment que le médicament est produit, contrôlé et conservé conformément au contenu du dossier d'AMM.

Les médicaments génériques sont donc soumis aux mêmes obligations que les médicaments de référence, à savoir :

- Tout fabricant et exploitant de médicament en France doit être autorisé par l'ANSM afin d'obtenir le statut d'établissement pharmaceutique. Il est tenu de respecter le Code de la Santé Publique.

- La fabrication des médicaments doit être conforme aux obligations et spécifications contenues dans le dossier d'AMM.

- Le dossier d'AMM doit être mis à jour lors de tout changement, comme celui des procédés de fabrication ou encore en cas de changement de site de fabrication, par la soumission d'un dossier de variation.

- Tout laboratoire voulant commercialiser un médicament est tenu de respecter les normes européennes des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (18).

- Il y a obligation de contrôles des matières premières et des produits finis. Les fabricants de produits finis utilisant des principes actifs issus de pays tiers sont tenus de s'assurer de la qualité de ces substances actives et du respect des BPF par leurs fournisseurs.

- Il y a obligation pour le titulaire de l'AMM de mettre en place un système de pharmacovigilance :

- Obligation de recueil et d'évaluation scientifique des effets indésirables.

- Obligation d'enregistrer et de déclarer tout effet indésirable parvenant à sa connaissance à la base de données européenne « Eudragilance », pouvant être imputable à un médicament.

- Signalement des erreurs médicamenteuses ou du risque d'erreur médicamenteuse, par exemple un risque de confusion imputable à une ressemblance de conditionnement.

- Nomination d'une personne référente de pharmacovigilance (médecin ou pharmacien) résidant en France et dont la mission est définie dans le CSP.

- Il y a obligation de soumettre des Rapports Périodiques Actualisés de Sécurité (PSUR). Ces rapports contiennent des données concernant le rapport bénéfice/risque du médicament, des informations relatives au volume des ventes et prescriptions, et une estimation de la population exposée au médicament.

Toutefois, contrairement aux principes pour qui cette obligation est systématique, l'entreprise exploitant le médicament générique n'est tenue de transmettre le PSUR que :

- Lorsque l'ANSM conditionne l'octroi de l'AMM par la production de PSUR

- Sur demande des autorités compétentes lorsque le médicament soulève des préoccupations en matière de pharmacovigilance

- Lorsqu'il n'existe plus de rapport périodique actualisé de sécurité pour une substance active après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

Le titulaire d'AMM reste responsable de la mise à jour, selon les connaissances scientifiques actuelles, des informations sur son médicament.

- Il y a obligation selon la Directive 2010/84/UE de mettre en œuvre un système de gestion des risques pour tout médicament ayant eu une AMM délivrée après le 21 juillet 2012.

- L'entreprise doit notamment veiller à ce que les notifications d'effets indésirables suspectés survenus dans un État membre de l'UE, un État de l'EEE, ou un pays tiers soient accessibles dans la base européenne « Eudravigilance ».

- Des guidelines issues de l'ICH, applicables depuis mars 2016, obligent le détenteur d'une AMM à produire une étude de gestion des risques pour chaque excipient utilisé par les fabricants (19).

#### 2.4.5. Inspection & Contrôle des médicaments génériques

Afin de s'assurer de la qualité des médicaments, l'ANSM assure des missions d'inspection auprès des laboratoires, et vérifie le respect des obligations qui incombent au titulaire/exploitant de l'AMM.

##### *Les Inspections sur site*

Au niveau français, elles sont réalisées par les inspecteurs de l'ANSM chez toutes les catégories d'établissements pharmaceutiques (fabricants, exploitant, distributeurs), quels que soient leurs lieux d'implantation (France, Union européenne, hors UE).

Les inspections peuvent avoir lieu au cours de n'importe quelles phases de la vie du médicament, *tableau 2* :

- Au cours des activités de fabrication : contrôle des matières premières ou de la fabrication des médicaments.
- Lors des essais cliniques : études de bioéquivalence dans le cas pour des médicaments génériques.
- Le respect de l'obligation d'assurer la pharmacovigilance peut également être inspecté.

Phase de vie du médicament	Fabrication	Essais cliniques	Pharmacovigilance
Niveau d'inspection	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Matières premières : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inspection des fabricants et importateurs de substances actives et d'excipients</li> </ul> </li> <li>• Médicament (produit fini) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inspection des fabricants, des importateurs et exploitants de produit finis</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inspection des essais cliniques (médicaments princeps)</li> <li>• Inspection des essais de bioéquivalence (pour les génériques)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inspection des activités de pharmacovigilance mises en place par le titulaire de l'AMM</li> </ul>
Référentiel pour les inspections	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bonnes pratiques de fabrication des matières premières à usage pharmaceutique</li> <li>• Bonnes pratiques de fabrication des médicaments</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bonnes pratiques cliniques</li> <li>• Bonnes pratiques de laboratoire</li> <li>• Directive européenne sur les essais cliniques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bonnes pratiques sur les systèmes de pharmacovigilance</li> </ul>

Tableau 2 : Recensement des référentiels et niveaux d'inspection pour les médicaments

L'ANSM a inspecté en 2015, pour les médicaments génériques, *figure 3* (20) :

- 90 sites de fabrication de matières premières.
- 200 établissements pharmaceutiques (Fabricants, Exploitants, Distributeurs).
- 10 à 20 contrôles d'essais de bioéquivalence en France, en Europe et également dans le reste du monde.

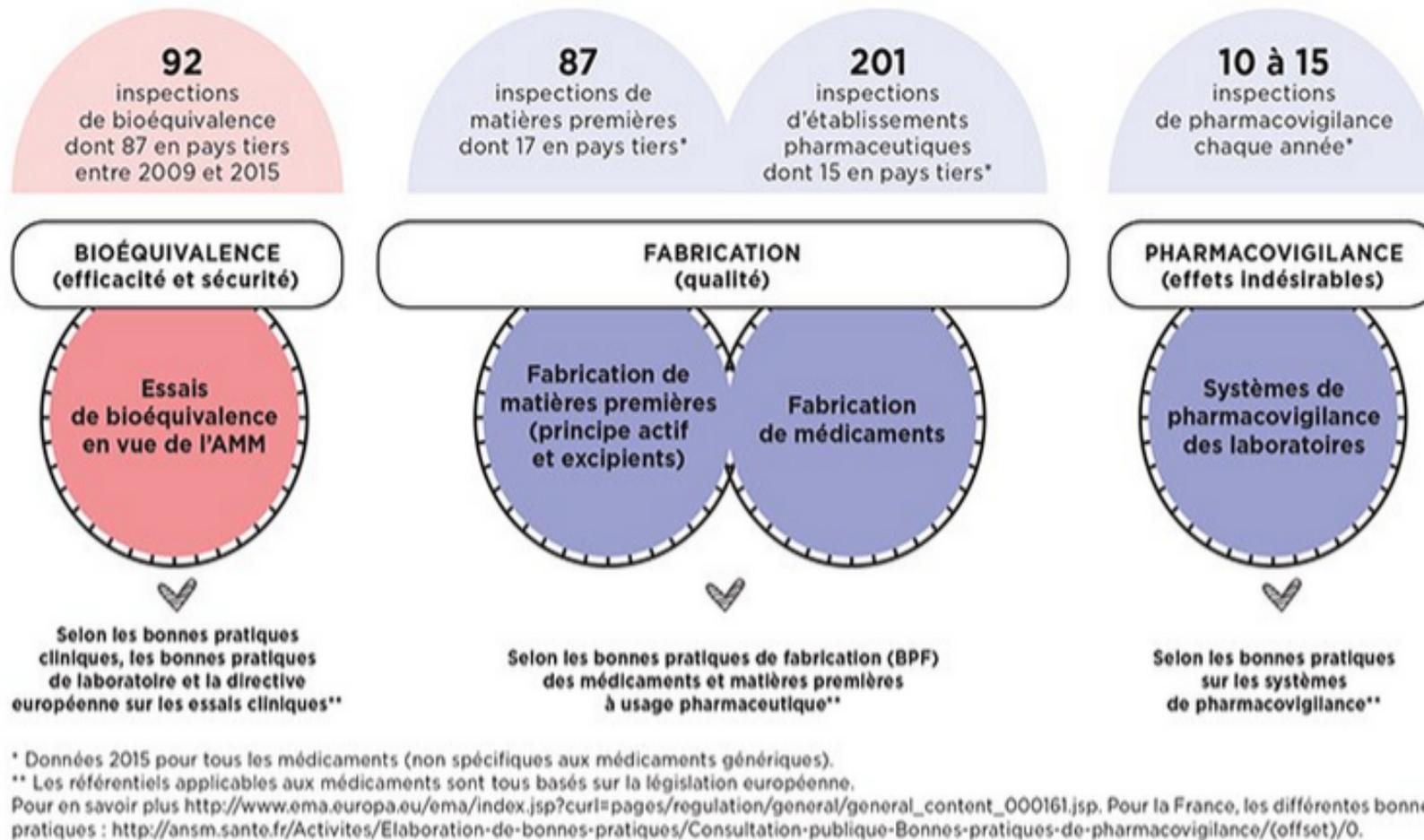


Figure 3 : Contrôles des médicaments génériques, données de 2015(21)

- Inspections de pharmacovigilance :

Elles ont été mises en place en 2007, dans le cadre du renforcement de la surveillance du risque et du bon usage des médicaments. Leur but est de contrôler de façon approfondie les activités de pharmacovigilance mises en œuvre par les laboratoires. L'ANSM peut exiger de ces derniers des améliorations en termes d'organisation ou de ressources dédiées.

- Inspections de fabrication

Elles permettent de vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication, la conformité des dossiers de lots et des opérations réalisées au dossier d'AMM. Les opérations d'inspection ont lieu sur les sites de développement et de fabrication de médicaments. Le nombre d'inspections en France et à l'étranger est retranscrit dans les [tableaux 3, 4 et 5](#).

Nombre d'inspections d'établissements pharmaceutiques (exploitants, fabricants et distributeurs) réalisées par l'ANSM entre 2009 et 2015							
Inspection des produits finis par années	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Inspections sur site</b>	359	344	321	276	204	245	<b>201</b>
- <i>dont en France</i>	328	269	236	244	188	227	186
- <i>dont à l'étranger</i>	31	85	85	32	16	18	15
<b>Mises en demeure, injonctions et décisions de police sanitaire</b>	-	-	18	26	16	15	16

Tableau 3 : Nombre d'inspections d'établissements pharmaceutiques réalisées & sanctionnés par l'ANSM entre 2009 et 2015

**Nombre d'inspections de sites de fabrication de matières première réalisées par l'ANSM entre 2009 et 2015**

<b>Inspection des matières premières par années</b>	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Inspections sur site</b>	90	91	105	75	75	104	87
- <i>dont en France</i>	67	70	77	55	59	80	70
- <i>dont à l'étranger</i>	23	21	28	20	16	24	17
<b>Mises en demeure, injonctions et décisions de police sanitaire</b>	-	-	2	7	11	5	8

Tableau 4 Nombre d'inspections de sites de fabrication de matières premières réalisées par l'ANSM entre 2009 et 2015

- Inspections des essais de bioéquivalence

Les inspecteurs s'assurent, sur le terrain, de la fiabilité des données des études de bioéquivalence fournies par le laboratoire, lorsque qu'il soumet sa demande d'AMM.

<b>Inspection de bioéquivalence</b>	2012	2013	2014	2015
<i>(Source : rapport d'activité ANSM 2015)</i>				
<b>Nombre d'inspection</b>	20	11	10	9
- <i>dont à l'étranger</i>	17	11	10	9
<b>sites inspectés</b>	15	9	7	7
<b>Nombre d'essais inspectés</b>	17	10	22	7

Tableau 5 : Nombre d'inspections de bioéquivalence réalisées par l'ANSM entre 2012 et 2015

Seule une minorité d'essais de bioéquivalence sont réalisés en Europe, principalement en Espagne, en Allemagne et en Europe centrale. La plupart des inspections sont donc réalisées en Amérique du Nord, en Afrique du Sud et en Inde.

### *Contrôles programmés de matières premières et de produits finis*

Une fois mis sur le marché, les médicaments génériques et leurs matières premières subissent des contrôles réalisés de façon aléatoire par les laboratoires de contrôle de l'ANSM. Les échantillons proviennent directement des laboratoires pharmaceutiques à qui l'ANSM en fait la demande, ou de prélèvements effectués par les inspecteurs. Ces prélèvements peuvent être réalisés auprès du laboratoire, auprès du fournisseur, et auprès d'un pharmacien de ville.

Depuis 2007, la sélection des produits finis et des matières premières s'opère selon une analyse de risque incluant les volumes de vente ou encore la probabilité de survenue d'un défaut de qualité. Elle cible plus particulièrement les molécules pour lesquelles un défaut de qualité pourrait être à l'origine d'un effet néfaste pour le patient. Il s'agit, par exemple : des molécules destinées pour des populations à risques tels que les enfants ou les patients immunodéprimés, des médicaments contenant des principes actifs à marge thérapeutique étroite, des formules à libération modifiée...

Les contrôles de l'ANSM vérifient également la pureté des principes actifs et la qualité des produits finis, qui doivent être en conformité avec les spécifications à la libération jusqu'à la péremption. Le profil de qualité et donc de pureté, dans le dossier pharmaceutique d'un médicament générique est donc du même niveau d'exigence que celui d'un médicament princeps (17).

L'ANSM analyse, tous les ans, environ 100 lots de matières premières provenant du monde entier. En 2015, sept séries de matières premières ont été analysées par l'ANSM.

L'EDQM (Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé) quant à elle cible une ou deux matières premières par an dont elle fait analyser un maximum

d'échantillons par les laboratoires nationaux. L'objectif est d'avoir une vision globale de la qualité de chaque matière première pharmaceutique au niveau européen.

La qualité d'un médicament générique est vérifiée via des contrôles comparatifs avec les médicaments appartenant au même groupe générique. Le but est de couvrir au mieux l'ensemble des laboratoires fabriquant des médicaments, présents sur le marché national.

Chaque année, en France, l'ANSM contrôle environ 200 médicaments, dont la moitié correspond à des médicaments génériques.

Depuis 2007, l'ANSM a contrôlé dans ses laboratoires environ 2000 médicaments et bénéficié des résultats d'analyses de 1700 médicaments autorisés en France. Ces analyses sont réalisées pour certaines dans des laboratoires des Etats membres européens. Environ 90% des analyses concernaient des médicaments génériques.

Depuis 2011, pour les médicaments génériques ayant obtenu une AMM par la voie européenne centralisée, ce sont l'EMA et l'EDQM qui sont en charge des contrôles.

En 2015, le taux moyen des non-conformités retrouvé pour les médicaments génériques était de 8 %, ce qui est comparable au taux retrouvé pour les médicaments non génériques (7 %). Pour la période précédente (2007-2011), les taux de non conformités étaient également similaires, [tableau 6](#).

Toutes les non-conformités font l'objet d'un suivi par l'ANSM en lien avec les laboratoires concernés et peuvent conduire à des décisions allant jusqu'au retrait de lot.

Contrôles programmés effectués par l'ANSM	Bilan 2015	
	Lots contrôlés	% de non-conformité détecté
<b>Spécialités non génériques</b>	124	7%
<b>Spécialités génériques</b>	122	8%
<b>Matières premières génériques</b>	74	7%
<b>Période 2007 - 2011</b>		
<b>Spécialités non génériques</b>	199	2%
<b>Spécialités génériques</b>	866	3,2%

Tableau 6 : Comparatif de non-conformité des contrôles en laboratoire entre médicaments génériques et non génériques

[13,20]

Le nombre et la nature des défauts de qualité observés sont donc comparables entre les spécialités génériques et non génériques.

Ces contrôles confortent le fait qu'il n'y a pas de différence majeure de non-conformité entre les médicaments princeps et leurs médicaments génériques. La production et la fabrication des médicaments génériques répondent aux mêmes exigences de qualité que les médicaments princeps.

#### *2.4.5.1. Une internationalisation du circuit du médicament*

De plus en plus, on observe un phénomène de globalisation croissante des acteurs du circuit pharmaceutique, tant au niveau de la production et distribution des matières premières, que de la fabrication et exploitation des médicaments. Les opérateurs sont parfois dispersés à des endroits opposés du globe, ce qui peut compliquer les tâches de suivi et de contrôles.

Ce phénomène touche également la conduite des essais précliniques et cliniques, et les essais de bioéquivalence.

Aujourd'hui, la majeure partie des matières premières à usage pharmaceutique provient de pays extérieurs à l'Union Européenne. Dans ce contexte, il est apparu nécessaire de coordonner les moyens de contrôles et d'inspection entre les pays européens et ceux ayant des réglementations similaires :

- Concernant les inspections :

Les inspections se font de manière conjointe et coordonnée avec les autres Etats membres de l'Union Européenne, notamment lorsqu'elles concernent des pays tiers situés en dehors de l'UE, afin d'optimiser leurs ressources.

Les Etats de l'Union Européenne sont tenus d'échanger leurs informations quant aux résultats des inspections et contrôles, et doivent appliquer la reconnaissance mutuelle des inspections faites par les autres Etats membre de l'UE. Ces informations sont échangées notamment via des outils incorporant des bases de données nommées EudraGMP, pour ce qui est relatif aux BPF (22).

Au final, la capacité d'inspection ne repose donc pas seulement sur les seules ressources françaises, mais également sur celles de ses homologues européens et internationaux, avec lesquels des accords de reconnaissance mutuelle en matière d'inspection ont été conclus.

- Concernant les contrôles :

La reconnaissance mutuelle entre états membres de l'UE s'applique également aux contrôles des produits en laboratoire, matières premières et médicaments. Cette coopération passe aussi par l'échange d'échantillons obtenus par les différentes agences au sein du réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCLs).

Cette coordination va au-delà de la dimension Européenne :

En 2008 un programme d'inspection coordonnée de plusieurs agences comprenant la FDA, la TGA (Australie), l'EMA et l'EDQM a vu le jour. Ceci a permis d'inspecter environ 1000 sites de fabrication de principes actifs, hors UE(23).

L'ANSM s'implique également dans la conception de règles et de processus européens et internationaux d'harmonisation des pratiques d'inspection (par le biais d'institutions telles que l'EMA, le PIC/S et l'ICH).

Toujours dans ce contexte international, il est important de signaler que les fabricants de produits finis qui utilisent des substances actives provenant de pays tiers, doivent s'assurer de la qualité de ces substances actives par des audits du respect des BPF. Les autorités nationales compétentes sont aussi chargées de s'assurer que cette responsabilité est pleinement exercée, lors des inspections qu'elles réalisent.

Les exigences vis-à-vis de l'importation de substances actives sont renforcées depuis l'entrée en vigueur en juillet 2013 de la directive n°2011-62. Les autorités compétentes du pays d'exportation doivent confirmer le respect des BPF par une "confirmation écrite", sauf dans le cas où ces substances proviennent d'un pays dont le système est reconnu par l'Union Européenne.

Cartographie des régions inspectées pour des essais de bioéquivalence (en nombre d'inspections)	2012	2013	2014	2015
France	3	1	2	2
Asie	15	10	8	3
Autres pays tiers à l'UE	2	0	0	4

Tableau 7 : Cartographie des régions où ont eu lieu des inspections de bioéquivalence inspectées entre 2012 et 2015 par l'ANSM

Il est à noter qu'en 2015, l'ANSM a effectué 7% de ses contrôles à l'étranger, tous types de contrôles confondus (24).

#### 2.4.5.2. Les sanctions applicables

En cas de manquement aux règles et lois applicables, l'ANSM dispose de plusieurs types de sanctions qui ne s'excluent pas entre elles et peuvent se cumuler :

##### - Les injonctions prévues par l'article L.5312-4-3 du CSP :

L'ANSM prononce une injonction pour que l'opérateur régularise sa situation dans un délai déterminé. Une procédure contradictoire avec l'entreprise est effectuée avant l'application de l'injonction, afin de déterminer les corrections nécessaires ainsi que leur délai de mise en œuvre. Ces injonctions sont publiées sur le site internet de l'ANSM jusqu'à ce que la situation ait été régularisée sur l'ensemble des actions correctives.

##### - Les sanctions financières (prévues par les articles L.5312-4-1, L.5471-1, R.5312-2 et R.5471-1 du CSP) :

Elle peut également appliquer des sanctions financières. Les montants sont fixés en fonction du chiffre d'affaires de l'entreprise et de la nature des manquements constatés.

Si la situation n'est pas régularisée dans le délai imparti, des astreintes journalières peuvent s'ajouter. Ces sanctions financières peuvent être publiées sur le site internet de l'ANSM jusqu'à leur paiement au Trésor Public et régularisation de la situation.

## - **Les décisions de suspension d'activités ou de produits :**

En cas de risque pour la santé publique, elle peut prendre des décisions de police sanitaire, telles que la suspension de mise sur le marché, de fabrication, de distribution, ou encore des restrictions d'utilisation, comme énoncé dans les articles L.5312-1, L.5312-1-1, L.5312-2 et L.5312-3 du CSP. Ces décisions sont alors publiées sur le site internet de l'ANSM et au Journal Officiel de la République Française

### *2.4.5.3. Un système de contrôle efficace et coordonné : l'exemple de l'affaire GVK Bio®*

En 2014, l'ANSM a mené une inspection sur un site de la société GVK Bio® en Inde à Hyderabad. Cette société ne fabrique pas de médicaments, mais réalise des essais sur des médicaments pour le compte de laboratoires pharmaceutiques (25).

L'inspection a mis en évidence des anomalies sur les électrocardiogrammes présents dans des dossiers d'essais de bioéquivalence réalisés entre juillet 2008 et 2014.

Il est à noter que ces électrocardiogrammes permettent de suivre la santé des personnes incluses dans les essais cliniques, mais ces données ne sont pas indispensables à la démonstration de la bioéquivalence.

Bien que les anomalies ne remettent pas en cause la bioéquivalence des médicaments testés, leur présence démontre un manque de respect des Bonnes Pratiques Cliniques et émet un doute sur l'intégrité de ces essais. En conséquence, les études de bioéquivalence réalisées par la société GVK Bio® ne peuvent plus être considérées comme fiables dans leur globalité.

Bien qu'il n'existe aucune preuve de dangerosité ou d'inefficacité concernant ces médicaments, l'EMA a décidé sur la base de l'inspection Française, de suspendre les autorisations de mise sur le marché de 700 médicaments génériques. Cette mesure à visée préventive, suspend la circulation en Europe de ces 700 médicaments génériques, dont les essais de bioéquivalence avaient été réalisés par cette société.

Cette affaire illustre le bon fonctionnement du contrôle des médicaments génériques, ainsi que de la coopération et de la reconnaissance mutuelle entre les différentes agences du médicament au sein de l'Union Européenne.

De la même manière que les essais de bioéquivalence, le profil d'impuretés et les matières premières sont des points de contrôles important pour les agences.

## 2.4.6. Les impuretés

### 2.4.6.1. Définition

Il existe deux types d'impuretés : les impuretés de synthèse et les impuretés de dégradation.

Les impuretés de synthèse se forment lors des différentes étapes du procédé de synthèse des matières premières à usage pharmaceutique. Il peut s'agir par exemple de résidus de solvants, ou encore d'intermédiaires de synthèse. Ces impuretés se retrouvent alors dans le composé obtenu. Plusieurs étapes de purification souvent coûteuses doivent ensuite avoir lieu pour débarrasser les matières premières de ces impuretés. Toutefois il est difficile de toutes les éliminer. Selon les différentes voies de synthèse choisies pour obtenir un composé, les profils d'impuretés obtenus seront différents.

Des impuretés peuvent également apparaître au cours du temps, lors de la dégradation des matières premières pharmaceutiques : il s'agit d'impuretés de dégradation. Ce phénomène est étudié lors des essais de stabilité.

Des différences dans le profil d'impureté des médicaments princeps versus génériques peuvent être source d'inquiétude. Les aspects réglementaires et les contrôles concernant les impuretés dans les médicaments génériques vont être décrits, dans le but de lever certaines préoccupations.

#### 2.4.6.2. *Aspects réglementaires généraux concernant les impuretés des substances actives*

Le laboratoire demandeur d'AMM doit présenter un résumé des impuretés et de celles les plus potentiellement susceptibles d'apparaître pendant la synthèse, la purification et le stockage de la substance médicamenteuse. Il doit également présenter un résumé des différentes études réalisées par le laboratoire afin de détecter les différentes impuretés présentes dans la matière première.

Ce résumé inclut les résultats des essais réalisés sur des lots de bioéquivalence, des lots de développement, des lots fabriqués selon le procédé commercial envisagé et des lots industriels à production pleine échelle, ainsi que les résultats de stabilité accélérée ayant servi à déceler les impuretés éventuelles susceptibles d'apparaître pendant le stockage.

Le demandeur doit identifier toutes les impuretés récurrentes, si leur quantité dépasse le seuil de déclaration<sup>3</sup>, voir [tableaux 8 et 9](#), dans les lots fabriqués selon le procédé de synthèse envisagé et en fonction des produits de dégradations identifiés lors des études de stabilité.

Lorsqu'il est impossible de caractériser une impureté, il faut joindre à la demande un résumé des essais en laboratoire prouvant que les tentatives effectuées ont été infructueuses.

Il n'est pas nécessaire d'identifier les impuretés dont le taux est inférieur ou égal au seuil de déclaration.

Il est toutefois nécessaire de mettre au point des méthodes d'analyse appropriées pour détecter et mesurer les impuretés éventuelles pouvant produire un fort effet toxique ou pharmacologique à un taux inférieur ou égal au seuil de déclaration. Dans tous les cas, les impuretés doivent être qualifiées.

---

<sup>3</sup> Seuil de déclaration : limite au-delà de laquelle une impureté doit-être déclarée. Le seuil de déclaration doit être supérieur au seuil de détection.

Le processus de **qualification** correspond à l'obtention et l'évaluation des données prouvant l'innocuité biologique d'une impureté ou d'un profil donné d'une impureté aux taux spécifiés. Le demandeur doit alors justifier, via des données d'innocuité, l'établissement des critères d'acceptation pour une impureté.

La concentration de toute impureté présente dans une substance active, qui a été correctement évaluée au cours d'études sur l'innocuité ou d'essais cliniques, est considérée comme qualifiée.

Seuils applicables aux impuretés d'une substance active			
Dose quotidienne maximale <sup>a</sup>	Seuils de déclaration	Seuils de caractérisation <sup>b</sup>	Seuils de qualification <sup>c</sup>
≤ 2g /jour	0,05 %	0,10 % ou apport de 1,0 mg / jour (la moins élevée des valeurs)	0,15 % ou apport de 1,0 mg / jour (la moins élevée des valeurs)
> 2g/jour	0,03 %	0,05 %	0,05 %

Attention : des seuils plus faibles peuvent être définis lorsque l'impureté est particulièrement toxique.

Tableau 8 : Seuils applicables aux impuretés d'une substance active

<sup>a</sup> Dose quotidienne maximale : quantité de substance médicamenteuse administrée chaque jour

<sup>b</sup> Seuils de caractérisation : seuil au-delà duquel une impureté doit être qualifiée sur le plan structural

<sup>c</sup> Seuils de qualification : Seuil au-delà duquel une molécule doit être qualifiée.

Seuils applicables aux produits de dégradation d'un produit existant	
Dose quotidienne maximale <sup>1</sup>	Seuils d'impuretés <sup>2, 3</sup>
<b>Seuil de déclaration</b>	
≤ 1g	0,10 %
> 1g	0,05 %
<b>Seuil de caractérisation</b>	
< 1mg	Dose quotidienne totale de 1,0 % ou de 5µg (valeur la plus faible)
1mg- 10mg	Dose quotidienne totale de 0,5 % ou de 20µg (valeur la plus faible)
> 10mg – 2g	Dose quotidienne totale de 0,2 % ou de 2mg (valeur la plus faible)
> 2g	0,10 %
<b>Seuil de qualification</b>	
< 10mg	Dose quotidienne totale de 1,0 % ou de 50µg (valeur la plus faible)
10mg – 100mg	Dose quotidienne totale de 0,5 % ou de 200µg (valeur la plus faible)
> 100mg- 2g	Dose quotidienne totale de 0,2 % ou de 3mg (valeur la plus faible)
> 2g	0,15 g

Des seuils inférieurs peuvent s'appliquer si les produits de dégradation présentent des effets toxiques exceptionnels.

Tableau 9 : Seuils applicables aux impuretés d'une substance active et aux produits de dégradation d'un produit existant

<sup>1</sup> Quantité de la substance médicamenteuse administrée par jour

<sup>2</sup> Les seuils des produits de dégradation sont exprimés soit par un pourcentage de substance médicamenteuse, soit sous forme de dose quotidienne totale (DQT) du produit de dégradation.

<sup>3</sup> Des seuils supérieurs doivent être justifiés par des données scientifiques.

#### 2.4.6.3. Réglementation spécifique aux médicaments génériques

De manière générale, les résultats obtenus concernant les impuretés présentes dans une substance active d'un médicament générique doivent être comparés avec ceux du médicament de référence.

Les médicaments génériques doivent justifier la présence d'impuretés différentes de celles retrouvées dans le médicament princeps, ou si les impuretés retrouvées sont identiques mais en quantité supérieure à celle du princeps :

- Si les impuretés de la substance active du médicament générique n'existent pas dans celle du médicament princeps, le demandeur d'AMM du médicament générique doit les qualifier, les quantifier et réaliser des études précliniques pour en vérifier l'innocuité. Ceci est nécessaire uniquement si leur quantité est supérieure à une limite définie par des guidelines européennes et internationales, ICH.

- Si les impuretés de la substance active du médicament générique sont les mêmes que celles présentes dans le médicament princeps, mais en quantité supérieure, elles ne sont alors pas considérées comme validées par les essais toxicologiques et cliniques du princeps. Des études particulières doivent alors être menées.

Dans le cas des médicaments génériques contenant un sel différent du principe actif par rapport à la spécialité princeps, le demandeur d'AMM doit apporter la preuve qu'il n'y a pas de changement dans la pharmacocinétique de la fraction active, dans sa pharmacodynamie et sa toxicité qui pourrait modifier le profil sécurité/efficacité. Si ces conditions ne sont pas remplies, ce nouveau sel, ester ou énantiomère ou fraction est à considérer comme une nouvelle substance active et nécessitera un dossier d'AMM complet.

#### 2.4.7. Provenance des médicaments génériques : Etat des lieux du circuit pharmaceutique

Les médicaments génériques sont souvent accusés d'être fabriqués à l'autre bout du monde, dans des usines ne respectant pas les normes en vigueur en France et étant difficilement contrôlables.

Nous avons vu précédemment que les médicaments génériques et les matières premières fabriqués à l'étranger subissaient des contrôles et inspections au même titre que les médicaments princeps, et que leurs fabricants étaient tenus de respecter les mêmes normes.

Dans tous les cas de figure, qu'un médicament soit générique ou princeps, il faut des matières premières à usage pharmaceutique pour le fabriquer : des principes actifs et des excipients.

Ces matières premières ont longtemps été fabriquées dans les pays occidentaux (Europe, USA) et au Japon. Aujourd’hui le circuit de l’industrie pharmaceutique s’est fortement mondialisé. On estime que 60 à 80% des matières premières pharmaceutiques sont fabriquées hors Europe, notamment en Asie et en Inde (26).

De même, 80% des substances actives pharmaceutiques utilisées en Europe sont produites hors de l’Espace Economique Européen (22). On estime aujourd’hui que la Chine concentre 40 à 50% de la production des principes actifs génériques du marché européen, *tableau 10* (27).

Pays non-membre de l’UE exportant des principes actifs	Pourcentage de la production hors UE en Valeur	Pourcentage de la production hors UE en Volume (seuls les principes actifs produits par tonnes sont pris en compte)
<b>Inde</b>	40%	22,20%
<b>Chine</b>	15,5%	52,90%
<b>Turquie</b>	< 1%	< 1%
<b>Mexique</b>	< 1%	1,80%
<b>Corée du Sud</b>	< 1%	< 1%
<b>Taiwan</b>	6,20%	< 1%
<b>Israël</b>	10,30%	17,70%
<b>Suisse</b>	< 1%	< 1%
<b>USA</b>	10,40%	3,30%
<b>Japon</b>	2,30%	1,30%
<b>Autres</b>	14%	NA

*Tableau 10 : Répartition en valeur et volume des principes actifs produits hors union européenne par les pays tiers (en pourcentage), en 2012 (24)*

Ce constat reste valable que le médicament soit un générique ou un princeps. Prenons l’exemple du lactose employé dans la composition d’un comprimé, celui-ci aura de

très fortes chances de provenir de Chine ou d'Inde, que le médicament soit un générique ou non.

On peut également citer l'exemple de médicaments à base de paracétamol, dont le principe actif viendra toujours de pays situés hors EEE, majoritairement de Chine, que le médicament soit produit par un laboratoire générique ou qu'il s'agisse de marques telles que Doliprane® et Efferalgan®(28) Cependant le lieu de fabrication des comprimés reste différent selon les fabricants, l'usine UPSA® est située à Agen en France.

Alors que la majorité des matières premières à usage pharmaceutique proviennent de pays tiers à l'UE, les données diffèrent pour la production des produits finis, c'est-à-dire les médicaments en eux-mêmes.

Ainsi selon le GEMME, 96% des médicaments génériques délivrés en France ont été fabriqués au sein de l'Union Européenne en 2011 (29).

Pour ces 96%, la répartition s'établit ainsi :

- 55% ont été produits en France, ce qui représente 12000 emplois et 52 sites de production
- 41 % proviennent du reste de l'Union Européenne.

Certaines critiques restent néanmoins recevables quant à la difficulté concernant la tenue de contrôles, à savoir que certaines étapes dans la synthèse des matières premières pharmaceutiques peuvent parfois être opaques et difficilement traçables (l'Académie Nationale de Pharmacie émettait d'ailleurs des réserves en 2011 à ce sujet dans un communiqué) (27) :

Auparavant, la production pouvait être réalisée intégralement sur un même site. Or, depuis les années 90, nous assistons à une montée en puissance de la mondialisation des échanges entraînant une dispersion planétaire des acteurs du circuit pharmaceutique associée à une dissémination des chaînes de production et de distribution. Ce phénomène est associé à la multiplication des étapes de fabrications, du nombre de sous-traitants et intermédiaires. Ceci est dû à la tendance croissante à l'externalisation des étapes de synthèse et à la cession des sites de production à des sous-traitants, de la part des groupes pharmaceutiques. Cette segmentation de la chaîne de fabrication accroît de plus en plus la complexité du marché des principes actifs pharmaceutiques. En 2011, en Chine et Inde, on

répertoriait un millier de sites chimiques fabriquant des principes actifs, mais également entre 3000 et 6000 sites chimiques fabriquant des intermédiaires de synthèse. Ce constat est valable également pour les excipients.

Paradoxalement, on assiste à une réduction du nombre de sources d'approvisionnement. Ceci vient principalement du phénomène de concentration industrielle associé à la multiplication des étapes de synthèse. La recherche de rentabilité maximale et l'augmentation des contraintes réglementaires et environnementales sont également un facteur important de cette diminution (27).

Selon un rapport de l'IGAS (26), il apparaît aussi que le nombre de sites de production non conformes est significativement plus élevé dans les pays tiers, ceux-ci ayant un niveau de conformité très hétérogène. Le nombre d'écarts majeurs relevés au cours des inspections est six fois plus élevé dans ces pays tiers. Ces écarts peuvent porter sur des risques élevés de contamination par d'autres matières et l'environnement, ou encore sur des défaillances du système qualité et documentaire. Des cas de falsifications ont également été observés (par exemple : dissimulation de locaux ou d'équipements non conformes aux BPF, manipulation de données analytiques afin d'obtenir des résultats conformes aux spécifications, création de documents manquants).

On peut donc conclure que les médicaments génériques (produits finis) sont essentiellement fabriqués en Europe, mais que les matières premières pharmaceutiques nécessaires à leur fabrication proviennent essentiellement de pays tiers à l'Union Européenne, majoritairement des pays asiatiques. Le fait que ces matières premières subissent de multiples étapes de synthèse, parfois difficiles à tracer, est un facteur d'inquiétude pour les autorités.

Toutefois ce phénomène ne concerne pas seulement les médicaments génériques car les fabricants de médicaments princeps utilisent souvent les mêmes sources d'approvisionnement.

Il est important de signaler que depuis le signalement de l'académie de pharmacie, des efforts ont été entrepris pour le renforcement des inspections.

## 2.4.8. Répertoire des médicaments génériques

### 2.4.8.1. Définition

Le Répertoire des médicaments est défini par le CSP, au fil de l'évolution de la définition du médicament générique (30). Ce Répertoire se présente sous la forme d'un tableau où chaque spécialité princeps est associée à ses génériques pour former un groupe, *tableau 11*.

Selon l'article R5121-5 du CSP, c'est le Directeur Général de l'ANSM qui est chargé d'identifier les médicaments génériques en mentionnant la spécialité de référence correspondante. Le but est de les inscrire au Répertoire des groupes génériques, pour permettre aux pharmaciens de pouvoir appliquer son droit de substitution. Il est également tenu d'informer le titulaire de l'AMM de la spécialité de référence de l'octroi de l'AMM pour un générique de sa spécialité, dans un délai légal d'un mois.

Le titulaire de l'AMM du princeps dispose alors d'un délai de 60 jours pour faire valoir ses droits auprès du laboratoire générique.

A l'issue de ce délai, la spécialité générique est inscrite automatiquement au Répertoire par le directeur général de l'ANSM (31). Les décisions d'inscription au Répertoire des groupes génériques (ou portant modification du Répertoire des groupes génériques) font l'objet d'une publication officielle sur le site internet de l'ANSM.

Chaque groupe générique forme un tableau indépendant. Les différents groupes sont classés par ordre alphabétique selon la Dénomination Commune Internationale (D.C.I.) du princeps, par dosage et par voie d'administration. Chacun des médicaments au sein du groupe est défini par une D.C.I., un dosage, un laboratoire, une forme galénique et la présence d'excipients à effet notoire.

## Dénomination commune : AZATHIOPRINE

### Voie orale

Groupe générique : AZATHIOPRINE 50 mg - IMUREL 50 mg, comprimé pelliculé

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	IMUREL 50 mg, comprimé pelliculé, ASPEN PHARMA TRADING LIMITED, HAC PHARMA - CAEN (exploitant).	Lactose.
G	AZATHIOPRINE EG 50 mg, comprimé pelliculé, EG LABO - Laboratoires EuroGenerics, EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS - BOULOGNE BILLANCOURT (exploitant).	
G	AZATHIOPRINE TEVA 50 mg, comprimé pelliculé, TEVA SANTE, TEVA SANTE - COURBEVOIE (exploitant).	Lactose.

Groupe générique : AZATHIOPRINE 50 mg - IMUREL 50 mg, comprimé sécable

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	IMUREL 50 mg, comprimé sécable, (L'AMM de cette spécialité est supprimée), Laboratoire GLAXOSMITHKLINE.	Lactose.
G	AZATHIOPRINE MYLAN 50 mg, comprimé pelliculé sécable, MYLAN SAS, MYLAN SAS - SAINT PRIEST (exploitant).	

Tableau 11: Exemple issu du Répertoire des médicaments génériques – Version Septembre 2017

Description du tableau :

- La D.C.I. est stipulée, à savoir Azathioprine
- La colonne de gauche contient plusieurs lettres (R, G et S) :
  - R : Médicament de Référence
  - G : Médicament générique du médicament de référence
  - S : Médicament générique qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence(32)
- La forme galénique et le laboratoire exploitant sont précisés
- Dans une case à part, le ou les excipients à effet notoire présents dans la spécialité sont indiqués

#### 2.4.8.2. Données chiffrées

Le Répertoire des groupes génériques contenait plus de 7 000 spécialités génériques pour près de 1 000 spécialités de référence, fin 2017 (33).

D'après le [tableau 12](#), le Répertoire contenait 1077 groupes génériques en 2015. Cette année-là, 339 nouvelles AMM génériques ont été attribuées, ce qui représente plus de 57 spécialités de référence (soit 32 principes actifs et 81 nouveaux groupes). Sur la partie supérieure du tableau nous constatons que le nombre d'AMM génériques obtenues par année a tendance à diminuer au cours du temps. Cette tendance semble cohérente, car une part de plus en plus importante de molécules est déjà génériquée.

Année	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre d'AMM délivrées pour des génériques	1027	816	503	468	339
Nombre de groupes génériques inscrit au Répertoire	1087	1139	1005	1044	1077

Tableau 12 : Bilan des AMM et évolution du nombre de groupes génériques (24)

#### 2.4.8.3. Le cas des groupes génériques sans princeps

L'article 43 de la loi de financement de la sécurité sociale de 2003 a rendu possible la création de groupes génériques en l'absence de spécialité de référence. Cette loi intervient dans le cas où l'agence du médicament et les industriels ne parviennent pas à trouver un accord sur l'existence d'une spécialité de référence, ou en cas d'absence de médicament princeps (34).

L'article L-5121-1 b) du CSP a été modifié en ces termes par l'ajout de cette loi: « en l'absence de spécialité de référence, un groupe générique peut être constitué de spécialités ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont les caractéristiques en termes de sécurité et d'efficacité sont équivalentes (30) ».

Cela permet de pouvoir inscrire au Répertoire générique certaines molécules anciennes, dont le princeps n'est plus commercialisé ou dont l'existence n'est plus répertoriée.

L'exemple le plus simple pour illustrer cette loi aurait pu être le groupe du paracétamol, pour lequel aucun princeps n'existe. Toutefois, ce groupe est toujours absent du Répertoire générique car les deux laboratoires leaders en France, Sanofi® pour le Doliprane® et BMS pour l'Effergal® sont de gros pourvoyeurs d'emploi au niveau national. En effet, il a été estimé que plus de 2000 emplois seraient menacés en cas de création d'un groupe générique du paracétamol (35).

Malgré un rapport de l'autorité de la concurrence, les instances ont préféré négocier une baisse des prix avec ces laboratoires plutôt que de créer un groupe générique du paracétamol, dans le but de maintenir des emplois en France (36).

#### *2.4.8.4. Autres évolutions du Répertoire générique*

L'article 61 de la loi n° 2014-1554 du 22 décembre 2014(37) a permis l'ouverture du Répertoire générique aux médicaments à base de plante disposant d'une AMM. Cela concerne « les médicaments à base de plantes qui présentent la même composition qualitative et quantitative en substance active végétale, la même forme pharmaceutique, et qui ont une activité thérapeutique équivalente, à l'exclusion de ceux mentionnés à l'article L. 5121-14-1».

En 2017, 9 groupes génériques de médicaments à base de plantes représentant 6 substances actives végétales ont été intégrés au Répertoire générique (38).

Les spécialités à base de substances actives minérales peuvent également aussi être inscrites au Répertoire des spécialités génériques, selon les mêmes critères.

Depuis la parution de l'article L5121-10 Modifié par Loi n°2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale (39), un générique peut être inscrit au Répertoire avant l'expiration du brevet qui protège sa spécialité de référence. Il ne pourra alors pas être commercialisé avant que les droits de propriété intellectuelle protégeant la spécialité de référence soient arrivés à expiration, sauf en cas d'accord avec le titulaire de ces droits.

Ainsi des médicaments qui ne sont pas encore commercialisés peuvent être inscrits au Répertoire. Cette inscription anticipée permet d'accélérer la substitution par le pharmacien en donnant la possibilité de pouvoir substituer dès que possible.

Il est également fort probable que dans un futur proche, les médicaments inhalés administrés grâce à un dispositif médical, soient inscrits au Répertoire des médicaments génériques. Ceci nécessitera la publication d'un décret.

En 2014, l'article 43ter du PLFSS 2015 prévoyait la possibilité pour le pharmacien de substituer ces médicaments uniquement « *en initiation de traitement ou en continuité d'un traitement déjà initié avec le même médicament administré par voie inhalée* ». Cet article n'a, pour le moment, pas été adopté.

## 2.5. Les essais de bioéquivalence

### 2.5.1. Bioéquivalence : Définition

La définition du médicament générique stipule que « [...] la **bioéquivalence** avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ».

La biodisponibilité correspond à la mise à disposition du principe actif dans l'organisme afin qu'il puisse produire son action biologique. Elle est caractérisée par la quantité de principe actif disponible, ce qui correspond en fait à la proportion de principe actif atteignant la circulation sanguine, ainsi que par la vitesse de ce processus.

La biodisponibilité d'un médicament est définie par l'étude de ses paramètres pharmacocinétiques, notamment,  $C_{max}$ <sup>4</sup>,  $T_{max}$ <sup>5</sup> et  $AUC$ <sup>6</sup>.

Les études de bioéquivalence comparent, *in vivo*, la pharmacocinétique d'un médicament générique et d'un médicament princeps chez des sujets volontaires sains.

Elles visent à montrer que les médicaments comparés ont une biodisponibilité équivalente. En effet, une équivalence de biodisponibilité garantit une équivalence thérapeutique entre les deux médicaments.

Ce concept est fondamental : si le principe actif est identique et s'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre deux médicaments en termes d'absorption du principe actif par l'organisme lorsqu'ils sont administrés au même dosage et dans les mêmes conditions expérimentales, alors il est reconnu que les deux médicaments sont équivalents. Cela permet alors de supposer que les différentes étapes d'assimilation (Absorption, Distribution, Métabolisation et Elimination) du principe actif dans le corps sont similaires entre le générique et le princeps.

---

<sup>4</sup>  $C_{max}$  : correspond à la concentration maximale en principe actif dans le plasma après administration du médicament

<sup>5</sup>  $T_{max}$  : indique le moment où  $C_{max}$  est obtenu

<sup>6</sup>  $AUC$  : signifie *Area Under the Curve*, cela correspond à la surface sous la courbe de la concentration plasmatique du principe actif en fonction du temps. L'AUC reflète la dose totale qui atteint la circulation générale

#### 2.5.1.1. *Choix des sujets*

La population choisie est constituée de sujets volontaires en bonne santé, et doit être la plus homogène possible afin de limiter les causes de variabilité extrinsèques aux médicaments testés. L'étude inclut autant d'hommes que de femmes, âgés préférentiellement de 18 à 55 ans, avec un poids se rapprochant le plus possible d'un I.M.C. (Indice de Masse Corporel) « normal ». Parfois des critères plus sélectifs seront appliqués, en fonction de ce qui sera recherché. Le nombre de sujets inclus dans l'étude ne doit pas être inférieur à 12 et il oscille généralement entre 18 et 24 patients (40).

La sélection de sujets uniquement sains pour les études de bioéquivalence est parfois utilisée comme angle d'attaque envers les médicaments génériques. Certains détracteurs estiment que des pathologies (on peut penser aux patients insuffisants rénaux ou cardiaques par exemple) pourraient influencer le devenir du médicament dans l'organisme.

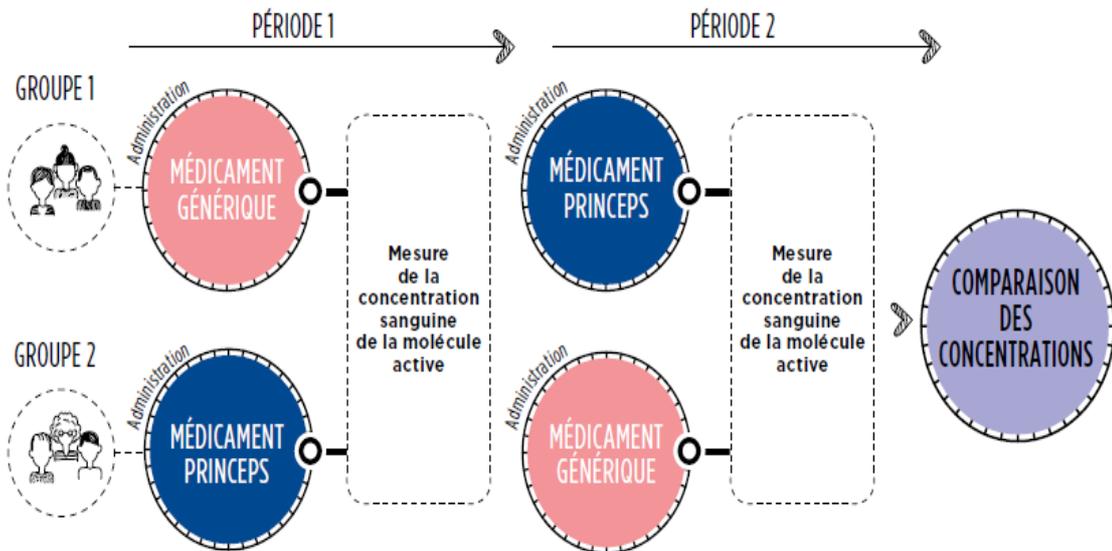
Selon eux, les essais réalisés sur une population de sujets sains ne permettraient pas d'extrapoler ces résultats pour des sujets malades, que les génériques sont sensés justement soigner.

#### 2.5.1.2. *Paramètres pharmacocinétiques*

Lors des études de bioéquivalence, les sujets sains reçoivent le médicament princeps et le médicament générique. Un délai suffisant est observé entre l'administration des deux médicaments, de manière à ce que le premier médicament soit totalement éliminé du sujet avant l'administration du second.

Des prélèvements sont effectués à intervalles réguliers avant, pendant et après la prise de chacun des traitements. Les données récoltées seront ensuite analysées puis comparées, entre elle, voir [figure 4](#). Pour cela on établit une courbe de biodisponibilité à partir de ces données. Celle-ci représente le temps en abscisse et la concentration plasmatique du principe actif en ordonnée, voir [figure 5](#).

## PARTIE CLINIQUE



- Étude réalisée chez des volontaires sains, afin de réduire la variabilité interindividuelle inhérente à la maladie.
- Essai croisé : chaque volontaire est son propre témoin.

Figure 4 : Schéma de déroulement d'un essai de bioéquivalence

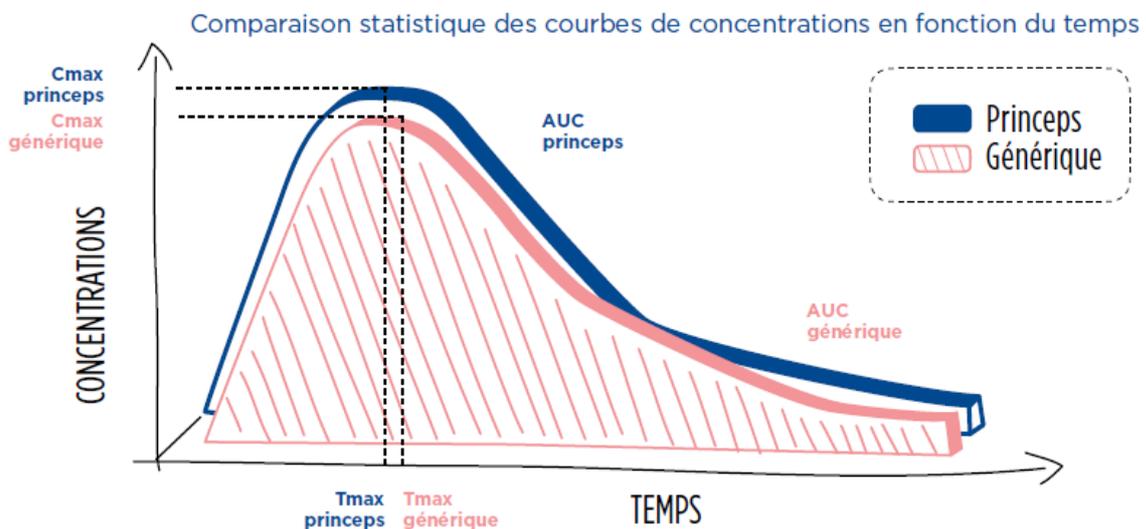


Figure 5 : Exemple d'une courbe de biodisponibilité

La courbe de biodisponibilité permet d'obtenir différents paramètres pharmacocinétiques :  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , et l' $AUC$ . Les courbes des médicaments princeps et génériques sont ensuite comparées statistiquement pour établir la bioéquivalence, de la manière suivante :

- Pour tous les patients, les courbes de biodisponibilité obtenues après administration d'un princeps et du médicament générique chez un même volontaire sont superposées.
- Ensuite l'intervalle de confiance à 90% (IC90) de l'AUC sera calculé de manière statistique : Pour cela, on calcule la moyenne des AUC du médicament princeps et celle des AUC du médicament générique sur la totalité des volontaires.
- On mesure ensuite le ratio générique/princeps pour ces moyennes et on attribue à chacune un intervalle de confiance à 90 %<sup>7</sup>.

On procède de la même façon pour le calcul de l'IC90 de  $C_{max}$  et  $T_{max}$ .

Si les intervalles de confiance à 90 % des paramètres pharmacocinétiques (AUC et  $C_{max}$ ) moyens obtenus avec les deux produits sont inclus dans l'intervalle [80,00 % - 125,00 %], alors la bioéquivalence est démontrée, [figure 6](#). Il s'agit d'une norme définie par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)(41).

D'une autre manière, cela revient à dire qu'un médicament générique est bioéquivalent au médicament de référence quand l'intervalle de confiance du rapport des valeurs moyennes (moyenne de l' $AUC_{générique}$  / moyenne de l' $AUC_{référence}$ ) a 9 chances sur 10 d'être compris entre 80% et 125%.

Cet intervalle de [80 % ; 125 %] a été défini au niveau international en considérant qu'une variation du ratio des moyennes jusqu'à 20 % n'a que peu de conséquences cliniques.

Il existe une exception pour les médicaments à marge thérapeutique étroite pour lesquels cet intervalle est réduit entre [90,00% - 111,11%].

---

<sup>7</sup> Intervalle de confiance à 90% : ou IC90 %, intervalle dans lequel on a neuf chances sur dix de trouver la valeur

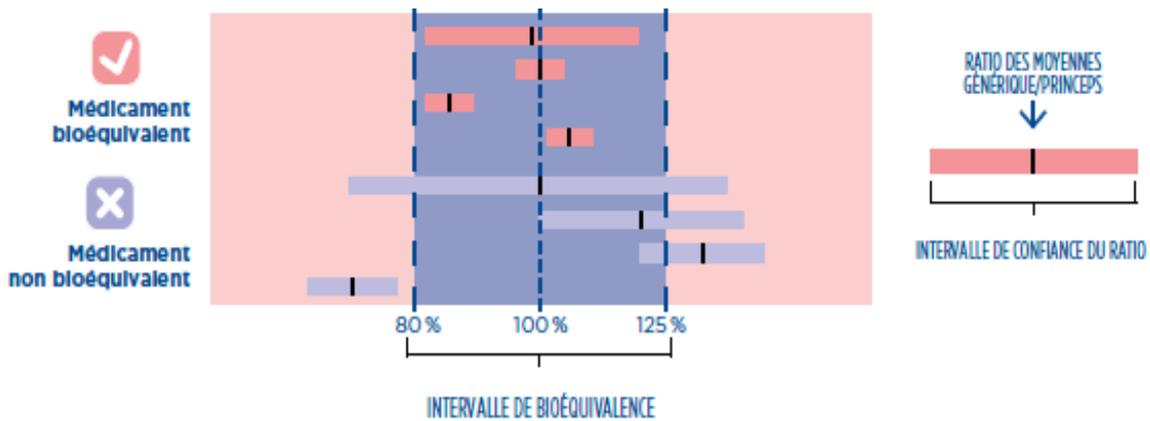


Figure 6 : Représentation de l'IC 90%

### 2.5.2. Médicaments à marge thérapeutique étroite

La notion de marge thérapeutique correspond à l'intervalle entre la dose minimale d'un médicament, le seuil thérapeutique, à partir de laquelle on obtient un effet thérapeutique, et la dose à ne pas dépasser, le seuil toxique, sous peine d'obtenir des effets indésirables ou de voir apparaître une toxicité, voir [figure 7](#).

Dans le cas des médicaments à marge thérapeutique étroite, la « fenêtre » entre la dose efficace et la dose toxique est rétrécie. Il est alors plus difficile d'ajuster le dosage du médicament pour obtenir un effet thérapeutique. Un changement même très faible de la dose reçue peut entraîner de graves conséquences cliniques.

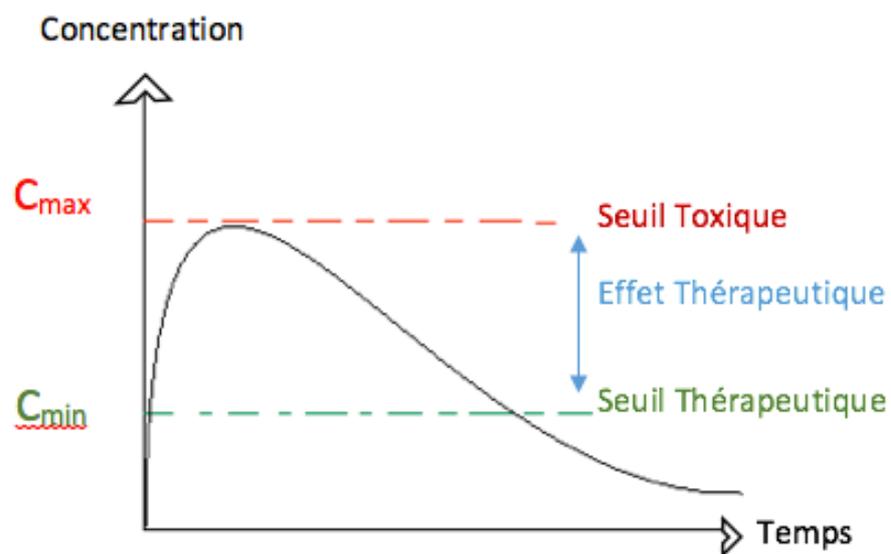


Figure 7 : Courbe d'explication de la marge thérapeutique

## Bioéquivalence et mise sur le marché des génériques : Comparaison entre l'Europe et les USA.

Aux USA, la marge tolérée est également située dans l'intervalle 80% et 125 % par rapport au princeps, mais cette marge reste la même pour tous les médicaments, y compris ceux à marge thérapeutique étroite.

### 2.5.3. Bioéquivalence : Explication de la « marge »

L'existence de cette marge 80-125%, est parfois utilisée comme angle d'attaque envers les médicaments génériques. Certaines personnes argumentent qu'il pourrait y avoir une différence théorique allant jusqu'à 45% entre deux génériques. Les 45% évoqués seraient obtenus par la différence entre 125% et 80%. Or cet intervalle de 80-125% correspond à un intervalle des ratios des valeurs moyennes. Il ne s'agit donc en aucun cas d'une variation des  $AUC$ ,  $C_{max}$  ou de la biodisponibilité, ni même de la teneur en principe actif. Il n'est pas correct de soustraire les valeurs extrêmes de cet intervalle, on ne peut soustraire les pourcentages, car nous parlons là en termes statistiques.

Dans les faits, si l' $AUC$  ou la  $C_{max}$  du générique diffère de celle du princeps de 12 ou 13% en valeur absolue, il sera peu probable que les critères de bioéquivalence soient vérifiés (42). Lorsque la bioéquivalence est démontrée, la variation de teneur en principe actif entre le médicament générique et le médicament de référence ne peut pas différer de  $\pm 5\%$  (43,44),(45). Ces résultats sont donc bien loin des 45% parfois évoqués.

L'existence de cette marge est acceptée et tient également compte de la variabilité intra et interindividuelle (45).

Cette marge n'est pas spécifique aux médicaments génériques. On la retrouve également pour les médicaments princeps : la réglementation européenne admet une variabilité de teneur en principe actif de  $\pm 5\%$  dans le produit fini pour tous les médicaments (médicaments génériques ou de référence) (46).

Une étude réalisée aux USA a comparé les dossiers de bioéquivalence de médicaments génériques ayant été soumis et acceptés par la FDA entre 1996 et 2007. Cette étude porte sur les paramètres pharmacocinétiques suivants :  $C_{max}$ ,  $AUC_{t-0}$ ,  $AUC_{\infty}$ . Au total, 2070 essais cliniques comparant la bioéquivalence entre des molécules génériques et leurs princeps ont été analysés, pour des formes orales solides administrées en dose unique (47).

Cette étude a démontré que les différences moyennes (+/- écart-type) des  $AUC$  et  $C_{max}$  entre les médicaments de référence et génériques étaient respectivement de 3,56% (+/- 2,85%) et de 4,35% (+/- 3,54%). Cette différence de paramètre cinétique est donc comparable à celle admise entre deux lots de fabrication différents d'un même médicament de référence (48)(49).

L'ensemble de ces résultats permettent de relativiser l'argument selon lequel la bioéquivalence est admise en utilisant des marges trop « larges » comparé aux médicaments princeps.

#### 2.5.4. La bioéquivalence entre différents médicaments génériques n'est pas forcément admise

Des interrogations subsistent quant à l'interchangeabilité des différents génériques d'une même spécialité de référence : La bioéquivalence est toujours établie entre un médicament générique et son princeps. Or, il n'est donc pas forcément admis que deux génériques d'un même princeps soient bioéquivalents, car ils ne sont pas comparés entre eux.

Il est théoriquement possible qu'il y ait une différence plus importante entre deux génériques de fabricants différents au sein d'un même groupe générique, qu'entre un médicament générique et sa spécialité de référence. La différence de teneur en principe actif entre un médicament générique et son princeps ne pouvant excéder 5%, nous pouvons

donc en théorie avoir une différence, aux extrêmes, entre deux génériques allant jusqu'à 10%<sup>8</sup>.

Dans ce cas de figure théorique, la bioéquivalence risque de ne pas être démontrée entre les deux génériques, alors que tous deux sont bioéquivalents au princeps.

Le pharmacien peut tout à fait changer de fournisseur générique selon ses conditions d'approvisionnement, cela n'étant pas encadré. Les conditions d'approvisionnement n'étant pas toujours régulières, il arrive donc que certains médicaments génériques pour un principe actif donné soit en rupture d'approvisionnement chez le fournisseur ou chez le fabricant. Dans ce contexte le pharmacien doit trouver une alternative pour ne pas interrompre la prise de traitement. Dans les faits il remplacera le principe actif manquant chez un laboratoire par celui d'un autre fabricant.

Ces changements pourraient théoriquement avoir un impact, bien que minime, notamment dans le cas d'un médicament à marge thérapeutique étroite ou chez les personnes fragiles (bien que dans ce cas, les intervalles de confiance à 90% soient réduits à 90-110%, donc la différence potentielle sera moindre).

Il est donc souhaitable que les pharmaciens maintiennent le même médicament générique provenant du même laboratoire d'une dispensation à l'autre, afin de maintenir une certaine stabilité.

Dans le cas des patients de plus de 75 ans le pharmacien est tenu de dispenser toujours la même marque de médicament générique, notamment pour limiter les risques de confusions chez le patient. Le pharmacien perçoit également une rémunération s'il maintient la régularité de dispensation pour un patient de plus de 75 ans, voir partie [4.1.2.2](#).

---

<sup>8</sup> Différence théorique aux extrêmes de 10%, soit le générique A  $\Leftrightarrow$  - 5% par rapport au princeps et le générique B  $\Leftrightarrow$  + 5% par rapport au princeps

## 2.5.5. Exonération d'essais de bioéquivalence pour certaines classes de médicaments génériques

### 2.5.5.1. *Les médicaments injectables*

Pour établir leur équivalence, les médicaments génériques injectables sont seulement comparés aux médicaments princeps selon leurs compositions, caractéristiques physico-chimiques et pharmacotechniques, dans la plupart des cas.

Contrairement à l'administration per os, les médicaments injectables ne subissent aucune transformation (absorption, passage hépatique, métabolisation) puisqu'ils atteignent directement la circulation sanguine. Il est donc admis que deux médicaments, ayant les mêmes compositions et caractéristiques physico-chimiques, auront la même biodisponibilité, entraînant un effet thérapeutique équivalent.

Les études de bioéquivalence ne sont donc pas nécessaires selon le type de médicament injectable, sous certaines conditions :

#### - Cas des médicaments injectables par voie intraveineuse :

Selon le Code de la Santé Publique (article R.5121-29 2°), les études de bioéquivalence ne sont généralement pas nécessaires aux médicaments génériques sous forme de solution aqueuse injectable par voie intraveineuse, à condition que le principe actif soit identique à celui de la spécialité de référence.

Cependant, si un excipient de la composition interfère avec le principe actif (par exemple en cas de formation d'un complexe) ou s'il affecte la mise à disposition du principe actif, une étude de bioéquivalence sera tout de même requise.

Ceci n'est pas nécessaire si les deux médicaments comparés utilisent les mêmes excipients en quantités similaires et qu'il peut être prouvé qu'une différence de quantité de ces excipients n'affecte pas la pharmacocinétique du principe actif(50).

#### - Autres formes injectables (intramusculaire, sous-cutané) :

La bioéquivalence est admise si : la solution est du même type (huileuse ou aqueuse), le même principe actif est en concentration identique et les excipients sont identique dans des proportions similaires.

### 2.5.5.2. Le cas particulier des médicaments à PA très solubles : Les « biowaivers »

#### Introduction : définition

Le terme « *biowaivers* » apparu en 1995, intègre la notion de *BCS* (*Biopharmaceutical Classification System*). Dans le cas des *biowaivers* basés sur le *BCS*, l'objectif est de prévoir, pour des médicaments génériques de forme orale solide à libération immédiate, la bioéquivalence *in vivo* : ils peuvent-êtr exemptés d'études de bioéquivalence, si l'absence de différences *in vivo* peut être justifiée par des données satisfaisantes *in vitro* (51). Ces données *in vitro* sont fonction de trois facteurs physico-chimiques : la dissolution, la solubilité dans l'eau et à la perméabilité intestinale.

Sont alors comparées *in vitro* :

- La solubilité intrinsèque du principe actif seul (sans excipients) : On parle de de haute solubilité quand le rapport de la fraction soluble (D, en mg) sur la solubilité (S : mg/mL) dans 250mL d'eau à 37°C compris dans un intervalle de pH de 1,2 à 6,8 est inférieur à 250mL.
- La perméabilité intestinale : correspond à la dose du médicament administré par voie orale qui est absorbé à travers l'intestin grêle. Si l'absorption est supérieure à 85%, on parle de haute perméabilité.
- Le profil de dissolution : La comparaison des tests de dissolution est décrite dans des guidelines(52) adoptées par la FDA, l'EMA et l'OMS. Il s'agit d'un test statistique comparant la similarité des profils de dissolution entre le médicament princeps et le médicament testé, dans trois milieux à pH différents : 1,2, 4,5 et 6,8 à 37°C : Si la dissolution est totale en 15 min ou moins aux trois pH et à 37°C, la similarité des profils de dissolution est vérifiée. La dissolution *in vitro* est très rapide si 85% du médicament est dissous en 15 min ou moins ; la dissolution est considérée comme rapide si 85% du PA est dissout en 30 min ou moins.

La classe *BCS* d'un principe actif est déterminée selon les résultats obtenus pour ces 3 facteurs. Il existe 4 groupes selon le *BCS*, [tableau 13](#) :

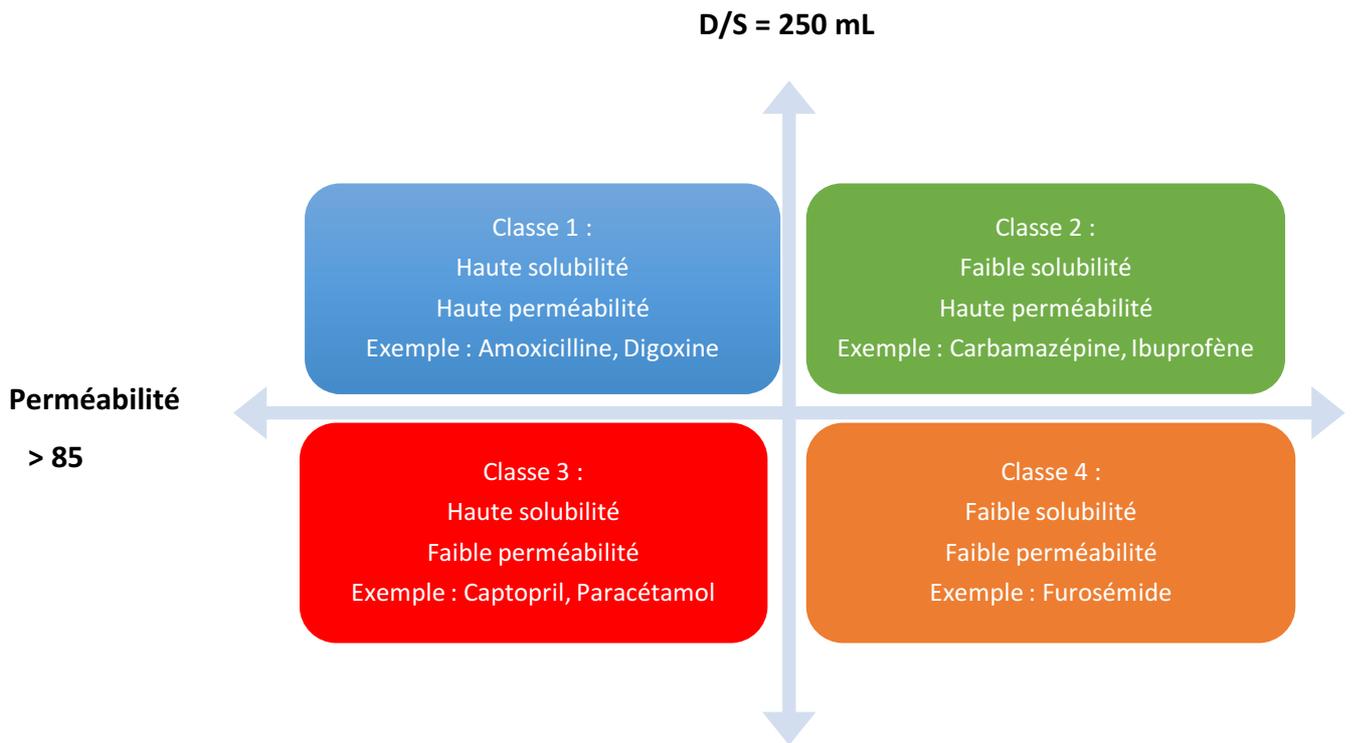


Tableau 13 : Les quatre classes selon la BCS, selon « Révision de la procédure de dérogation aux études de biodisponibilité par l’OMS (53) »

En 2000 la FDA est la première agence internationale à publier des directives pour les industriels, afin d’expliquer comment réunir les critères nécessaires pour être exempté de démonstration de bioéquivalence et de biodisponibilité, pour les médicaments de classe 1 selon la BCS.

Ces recommandations ne concernent que la classe 1, car la démonstration est basée sur le fait qu’une haute solubilité ne limite pas la dissolution et l’absorption du médicament. La haute perméabilité intestinale pour une molécule assure que le médicament soit totalement absorbé pendant le temps de transit limité dans l’intestin grêle.

Dans le même temps, l’EMA et l’OMS ont également défini des directives pour les industriels, pour les médicaments de classe 3.

Une harmonisation totale des directives de ces trois organisations internationales : OMS, EMA et FDA est prévue pour 2019. A ce jour un projet d’amélioration a été proposé à

l'ICH en octobre 2016 pour harmoniser les guidelines sur tous les points (54). En 2015, la FDA a fait évoluer les guidelines destinées aux industriels concernant l'approche BCS pour les classes 1 et 3, afin de se rapprocher des guidelines de l'OMS et de l'EMA (55). Dans l'attente d'une harmonisation complète des guidelines pour les trois organisations internationales, il va subsister quelques différences entre les guidelines de la FDA, et celles de l'EMA et de l'OMS (56).

Lorsque certains critères bien précis sont réunis, il est donc possible de se passer d'études de bioéquivalence *in vivo*, qui sont souvent longue et très coûteuse(52)(57).

Pour ne pas avoir à subir d'essais *in vivo*, les *biowaivers* doivent remplir plusieurs critères. Prenons les critères décrits dans les guidelines de l'OMS (58) :

- Le principe actif est très soluble : faire partie des classes 1 ou 3 du BCS.
- Le principe actif ne doit pas être à marge thérapeutique étroite.
- Les données sur l'absorption de la molécule chez l'humain doivent être connues.
- L'absorption du médicament ne doit pas se faire dans la cavité buccale
- Etre des médicaments sous forme orale solide seulement. Les formes buccales et sublinguales sont exclues. (Pour les formes oro-dispersibles, l'approche biowaivers est possible à condition que l'absorption du principe actif ne se fasse pas par voie orale).
- Avoir une action systémique.
- Etre un médicament à libération immédiate (les formulations à libération modifiée ne peuvent pas prétendre au statut « biowaivers »).
- Avoir la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence.
- Le concept de *biowaivers* est applicable seulement si le principe actif entre le médicament de référence et le médicament testé est identique.

Il peut s'agir de sels différents d'un même principe actif uniquement si ces 2 sels appartiennent à la classe BCS-1.

Selon qu'ils soient classe 1 ou 3 du BCS, les *biowaivers* doivent en plus réunir d'autres critères, [tableau 14](#) :

BCS Classe 1	BCS classe 3
- Haute solubilité	- Haute solubilité
- Haute perméabilité, absorption complète, supérieure à 85%	- Faible perméabilité
- Des caractéristiques de dissolution <i>in vitro</i> très rapide (>85% en 15min) ou de rapidité similaire (85% en 30min) du médicament de référence et du <i>biowaiver</i> ont été démontrées, par les facteurs de similarités	- Des caractéristiques de dissolution <i>in vitro</i> très rapide (>85% en 15min) du médicament de référence et du <i>biowaiver</i> ont été démontrées, par les facteurs de similarités
- Les excipients pouvant modifier la biodisponibilité du médicament doivent être quantitativement et qualitativement identiques	- Les excipients pouvant modifier la biodisponibilité du médicament doivent être quantitativement et qualitativement identiques

Tableau 14 : Critères BCS Classe I/BCS Classe III

#### [Point sur les excipients des biowaivers](#)

Bien que l'impact des excipients dans des formes galéniques à libération immédiate, sur la biodisponibilité de substances médicamenteuses hautement solubles et totalement absorbables (c'est-à-dire la classe 1 du BCS), soit considéré comme peu significatif, il ne peut pas être totalement exclu.

Par conséquent, même dans le cas des médicaments de classe 1, il est conseillé d'utiliser des quantités similaires des mêmes excipients dans la composition du médicament test et du médicament de référence.

Si l'approche *biowaiver* est appliquée à une substance médicamenteuse de classe BCS - 3, les excipients doivent être qualitativement identiques et quantitativement très similaires, afin d'exclure différents effets sur les transporteurs membranaires.

En règle générale, pour les substances médicamenteuses de classe 1 et 3 du BCS, il faut utiliser des excipients bien établis dans les quantités habituelles et envisager de discuter des interactions possibles qui affectent la biodisponibilité et ou les caractéristiques de solubilité des médicaments.

Une description de la fonction des excipients est nécessaire, avec une justification si la quantité de chaque excipient est dans la plage normale.

Les excipients pouvant potentiellement affecter la biodisponibilité, (comme le sorbitol, le mannitol, le laurylsulfate de sodium) doivent être identifiés, ainsi que leur impact possible sur :

- La motilité gastro-intestinale
- De possibles interactions avec la substance médicamenteuse
- La perméabilité au principe actif,
- Les interactions avec des transporteurs membranaires.

#### *Le cas des associations fixes de principes actif*

Le principe de *biowaiver* est également applicable aux médicaments combinés à dosage fixe (ex : irbésartan associé à l'hydrochlorothiazide) à libération immédiate, si toutes les substances actives de cette association appartiennent à la classe BCS 1 ou 3, et que les excipients répondent aux exigences précédentes.

Sinon, des tests de bioéquivalence *in vivo* sont nécessaires.

## 2.6. Les excipients

Les excipients sont des éléments naturels ou de synthèse qui entrent dans la composition de la formulation d'un médicament mais qui n'ont **pas d'activité pharmacologique**. Ils sont tout autant présents dans les formulations des médicaments de référence comme dans celles des médicaments génériques, *tableau 15*.

Les excipients donnent l'aspect, la forme, la taille, la couleur, le goût des comprimés. Ils peuvent participer à la mise à disposition du principe actif dans l'organisme ou encore assurer la conservation du médicament.

Les excipients peuvent différer entre la formulation d'un princeps et celle d'un générique, à partir du moment où la biodisponibilité n'est pas affectée.

Au travers de l'exemple d'un comprimé pelliculé sécable de Seroplex® (Escitalopram) 10 mg, illustrons le propos et le rôle des excipients présents dans la formule :

Le principe actif utilisé dans la formule est l'oxalate d'escitalopram dosé à 10 mg. Ci-dessous les excipients de la formule et leur rôle respectif :

- Cellulose microcristalline : peut avoir un rôle de liant et de diluant dans cette formule :

- Le rôle de diluant permet d'avoir un volume suffisant de poudre pour la bonne compression du comprimé.
- La fonction de liant permet de maintenir les poudres agglomérées entre-elles jusqu'à ce que le patient absorbe le comprimé.

- Stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre et talc ont un rôle de lubrifiant :

- Ceci permet aux poudres de pouvoir s'écouler dans et de ne pas former d'agglomérats lors des différentes étapes de fabrication.

- Croscarmellose sodique possède la fonction d'agent délitant, il permet au médicament de bien se déliter dans le tube digestif afin que le principe actif puisse se libérer correctement.

- Hypromellose est un agent du pelliculage : permet la protection du comprimé et de faciliter la déglutition.

- Macrogol 400 est un agent plastifiant facilitant l'étape de pelliculage
- Oxyde de fer rouge est un agent colorant

#### 2.6.1. Liste d'excipients et leurs rôles en galénique

Certains excipients sont fréquemment utilisés dans les formes pharmaceutiques solides administrées par voie orale, voici un tableau récapitulatif des principaux types rencontrés :

Les enrobages et pelliculages seront détaillés dans la partie suivante, [2.6.2.](#)

Classe d'excipients	Diluant	Délitant	Liant	Lubrifiant	Edulcorant	Aromatisant
<b>Rôle</b>	Excipient de remplissage, il sert à obtenir un volume de poudre suffisant pour permettre au comprimé d'avoir une taille suffisante ou pour remplir une gélule.	Excipient utilisé pour le délitement du comprimé en présence d'eau ou des sucs digestifs.	Excipient qui sert à favoriser l'adhésion entre les poudres lors de l'étape de compression jusqu'à la prise par le patient	Excipient qui améliore les caractéristiques rhéologiques des poudres, par augmentation de la fluidité des poudres, et diminution de l'adhésion des poudres avec les machines pour favoriser la compression	Excipient servant à masquer un goût désagréable lié à la présence d'un principe actif	Excipient destinés à être introduit dans les formules galéniques pour améliorer ou masquer un goût désagréable
<b>Exemple</b>	Amidon Cellulose microcristalline Lactose	Crospovidone Croscarmellose sodique	Amidon pré-gélatinisé Hydroxypropylmet hylcellulose (HPMC) Polyvinylpyrrolidone (PVP)	Silice colloïdale anhydre Stéarate de magnésium Talc	Saccharose	Huile essentielle, concentré de jus de fruit

Tableau 15 : Rôles et principaux excipients utilisés en galénique

### 2.6.2. Les polymères utilisés pour le pelliculage

Pour les comprimés, un enrobage ou pelliculage est souvent appliqué autour du noyau. Ceci afin de protéger le noyau contenant le principe actif, d'améliorer la conservation du médicament, de masquer un goût déplaisant ou encore de faciliter la déglutition du comprimé.

L'enrobage des comprimés est la technique la plus ancienne. Ce procédé consiste en une dragéification, c'est-à-dire en enrobant le noyau du comprimé de couches successives de saccharose. Ce procédé étant long et fastidieux, son s'est raréfié au profit de la technique du pelliculage.

Aujourd'hui le pelliculage est la principale technique d'enrobage utilisée par l'industrie pharmaceutique.

Elle consiste en une application sur un support solide d'une mince pellicule d'un film à base de polymère. Le pelliculage s'effectue généralement en une étape. Souvent, les fabricants de solution d'enrobage intègrent tous les ingrédients nécessaires au pelliculage (polymères – plastifiants – substances de charge – pigments – solvants). Un des principaux avantages de cette technique est que selon la nature du polymère contenu dans le film, on pourra obtenir différents profils de mise à disposition des principes actifs (59) :

- Les polymères gastrosolubles forment des films qui n'impactent pas la libération du principe actif.
- Les polymères gastrorésistants permettent d'obtenir des systèmes à libération différée, retardée ou encore gastrorésistante.
- Les polymères insolubles aux pH acides et alcalins sont mis en œuvre dans le cas des formes à libération prolongée.

Ci-dessous, le [tableau 16](#) récapitule des différents polymères employés en pelliculage, selon leur type et détaillant leurs noms commerciaux parfois retrouvés dans les RCP des médicaments (liste des noms commerciaux non exhaustive).

Les polymères gastrosolubles		
Dérivés cellulosiques	Dérivés Acryliques	Dérivés Vinyliques
<b>Hydroxypropylméthyl cellulose (=Hypromellose)</b> Noms commerciaux : OPADRY® SEPIFILM® PHARMACOAT®	<b>Copolymère cationique de méthacrylate de butyle, 2-diméthylaminométhacrylate de méthyle</b> Nom commerciaux : EUDRAGIT E® EPO®	<b>Alcool polyvinylique partiellement polymérisé</b> Nom commerciaux : OPADRY® AMB
Les polymères gastrorésistants		
Dérivés cellulosiques	Dérivés Acryliques	Dérivés Vinyliques
<b>Acétylphthalate de cellulose</b> Nom commerciaux : AQUACOAT® CPD 30  <b>Phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose</b> Nom commerciaux : HP® 50 et 50F, HP® 55 et 55F  <b>Acétate/succinate d'hydroxypropylméthylcellulose</b> Nom commerciaux : HPMC®-AS LF, MF, HF	<b>Copolymère anionique d'acide méthacrylique et méthacrylate de méthyle :</b> Nom commerciaux : EUDRAGIT® L, L30D, L100-55 EUDRAGIT® S, FS30D KOLLICOAT® MAE 30DP KOLLICOAT® MAE 100P	<b>Polyacétylphthalate de vinyle</b> Nom commerciaux : OPADRY® A SURETIC®
Les polymères insolubles aux pH Acides et Alcalins		
Dérivés cellulosiques	Dérivés Acryliques	Dérivés Vinyliques
<b>Ethylcellulose</b> Nom commerciaux : ETHOCEL® AQUACOAT® ECD 30 SURELEASE®  <b>Acétate de cellulose</b>	<b>Copolymère d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle</b> Nom commerciaux : EUDRAGIT® 30ND KOLLICOAT® EMM 30D  <b>Copolymère d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle de chlorhydrate de méthacrylate triméthyl-ammonium</b> Nom commerciaux : EUDRAGIT® RL, RL 30D EUDRAGIT® RS, RS 30D	<b>Copolymère d'acétate de polyvinyle</b> Nom commerciaux : KOLLICOAT® SR30D

Tableau 16 : Polymères utilisés pour le pelliculage(59)

### 2.6.3. Les excipients à effet notoire

Certains excipients peuvent-être mal tolérés par certains types de patients et provoquer des effets indésirables, ils sont alors considérés comme des « excipients à effet notoire » /EEN).

Un excipient à effet « notoire » ne veut pas dire qu'il possède un effet nocif, cela signifie qu'il est reconnu comme étant potentiellement néfaste pour certaines personnes sensibles à son effet. Ces excipients ne sont pas néfastes pour la population générale. Par exemple : le glucose est un EEN. Ce n'est pas un produit néfaste, on le retrouve fréquemment dans l'alimentation. Il est cependant nécessaire que sa présence dans un comprimé soit indiquée pour les personnes ayant un syndrome de malabsorption du glucose.

La présence d'EEN, impose la vigilance de la part du pharmacien. Certaines précautions d'emploi sont à observer pour les patients étant allergiques ou intolérants à un excipient donné :

Il est nécessaire de contrôler les voies d'administration, certains excipients n'étant considérés à effet notoire que pour certaines voies d'administration.

D'autres excipients ne sont considérés comme excipients à effet notoire, qu'au-delà d'une certaine quantité par prise. On peut citer l'exemple du mannitol, qui n'est considéré comme EEN qu'au-delà de 10g/prise. A cette dose, cet excipient peut provoquer un effet laxatif.

Pour faciliter la mise à disposition de médicaments chez des patients présentant des intolérances ou des hypersensibilités connues, l'AFSSAPS a mis à disposition dès 2003 une liste des EEN (60). Celle-ci détaille leur nom, la voie d'administration, la dose seuil, le libellé concernant l'EEN à faire figurer sur le conditionnement externe et la notice du médicament ainsi que la voie d'administration, le seuil à ne pas dépasser, l'information à faire figurer sur la notice (61). Cette liste a été révisée en 2008, puis en 2009 et enfin en octobre 2017.

Comme tout médicament, certaines spécialités de référence peuvent contenir des excipients à effet notoire. Il arrive alors que certains laboratoires fabricant des médicaments génériques modifient la formulation initiale, en retirant ou remplaçant l'EEN présent dans la formule du princeps. Ceci permet alors aux patients de disposer d'une alternative pour pouvoir prendre certaines molécules, alors que ce n'était pas possible avec le médicament de référence.

Prenons l'exemple de Zyloric® (Allopurinol) 200 mg. Dans la formulation du Zyloric®, figure le lactose, qui est un EEN. Le laboratoire Biogaran®, a mis à disposition une formule

pour le générique du Zyloric® ne contenant pas d'EEN tout en conservant la même biodisponibilité, [tableau 17](#).

Groupe générique : ALLOPURINOL 200 mg - ZYLORIC 200 mg, comprimé

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	ZYLORIC 200 mg, comprimé, ASPEN PHARMA TRADING LIMITED, H.A.C PHARMA (exploitant).	Lactose.
G	ALLOPURINOL ARROW 200 mg, comprimé, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant).	Amidon de blé, Lactose.
G	ALLOPURINOL BIOGARAN 200 mg, comprimé, BIOGARAN, BIOGARAN - COLOMBES (exploitant).	

Tableau 17 : Exemple issu du Répertoire des médicaments génériques (Version Septembre 2017)

Dans le cas où des excipients à effet notoires peuvent différer au sein d'un groupe générique, il existe des règles de dispensation à l'adresse du pharmacien pour la substitution. Elles sont édictées comme suit : « Lors de la substitution, le pharmacien doit prendre en compte la présence dans le médicament choisi (médicament d'origine ou générique) des excipients à effet notoire.

- **Pour la substitution d'un médicament d'origine ne contenant pas d'excipient à effet notoire, il est recommandé de choisir un médicament générique dépourvu de tout excipient à effet notoire.**
- **Pour la substitution d'un médicament d'origine contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire, il est recommandé de choisir un médicament générique contenant le ou les même(s) excipient(s) à effet notoire ou un médicament générique partiellement ou totalement dépourvu de ces excipients à effet notoire.**
- *Cependant, si le patient ne présente pas le risque de survenue d'effets indésirables liés à ces excipients à effet notoire, la substitution par un médicament générique contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire est possible. (62) »*

## 2.7. Les auto-génériques

Selon la composition en excipient du princeps et de ses génériques, il est possible de distinguer 3 « types » différents de médicaments générique, [tableau 18](#) :

- Médicaments identiques dits « auto-générique » :

Ces médicaments génériques sont fabriqués par le même laboratoire au sein de la même chaîne de fabrication que le princeps et possèdent strictement la même composition. Seul le conditionnement sera différent (car ils n'auront pas le nom de marque du princeps).

Cependant il n'existe pas à ce jour de définition exacte. Généralement, le laboratoire qui a déposé l'AMM princeps décide de lancer son propre médicament générique dans le but de maintenir le chiffre d'affaire de commercialisation d'une molécule ayant rapporté beaucoup au laboratoire durant l'exploitation du brevet.

Par exemple : le cas du princeps TAHOR<sup>®</sup> (atorvastatine), commercialisé par le laboratoire Pfizer.

Le 8 mai 2012, le laboratoire Pfizer<sup>®</sup> a perdu l'exclusivité d'exploitation de l'un de ses médicaments phare : le TAHOR<sup>®</sup>, pour tous ses dosages (10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg). Ce médicament générant un chiffre d'affaires avoisinant les 400 millions d'euros (63). Le jour de cette perte d'exclusivité d'exploitation, Pfizer a annoncé le lancement de ses propres génériques, dans le but de préserver un maximum le chiffre d'affaire lié à ce produit et surtout de limiter la concurrence des autres fabricants génériques. La mise en place d'un auto-générique du TAHOR<sup>®</sup> par le laboratoire Pfizer, ne limite pas la concurrence, mais vise à diminuer la perte des parts de marché.

- Médicaments essentiellement similaires :

Ils possèdent la même forme pharmaceutique que le princeps, toutefois leurs excipients peuvent différer. Le laboratoire fabriquant est généralement différent de celui du médicament princeps.

- Médicaments apparentés aux essentiellement similaires :

Leurs formes pharmaceutiques et/ou le sel du principe actif est différente du princeps.

Auto-génériques	Essentiellement similaires	Apparentés aux essentiellement similaires
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fabrication dans la même chaîne de fabrication que le princeps ↔ le laboratoire détenant le médicament princeps produit son propre médicament générique</li> <li>- Formule identique au médicament princeps</li> <li>- Seul le conditionnement est différent</li> <li>- L'objectif des auto-génériques et de diminuer la perte des parts de marché, liée à la concurrence de médicament générique proposé par d'autres laboratoires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Majorité des médicaments génériques présents sur le marché</li> <li>- Correspond à la définition du médicament générique : même forme pharmaceutique, avec +/- des variations sur les excipients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La forme pharmaceutique et/ou le sel de principe actif est différent du princeps</li> <li>- Coversyl® (<i>Périndopril arginine</i>) 5 mg versus Périndopril Mylan® (<i>Périndopril tert-butylamine</i>) 4 mg</li> </ul>

Tableau 18: Médicaments auto-génériques, essentiellement similaires et apparentés aux essentiellement similaires

*Génériques, « auto génériques », des connexions parfois complexes entre les différents acteurs du marché :*

Il est également important de faire une petite mise au point sur la complexité du marché des médicaments génériques.

En effet, savoir quel laboratoire fabrique un médicament générique en particulier et pour qui peut être parfois difficile à suivre, car les sites de production changent, et les reventes de brevets entre laboratoires sont fréquentes.

Il existe de nombreux cas de figures (liste non exhaustive) se distinguant en deux principales stratégies, que nous allons illustrer avec des exemples concrets :

- D'un côté, les fabricants de principes actifs qui se sont spécialisés dans les médicaments génériques et le rachat de laboratoires princeps :
  - Au niveau mondial, on peut citer les laboratoires TEVA® et MYLAN® qui sont deux grands fabricants de principes actifs. Ils revendent parfois ces principes actifs à d'autres laboratoires génériqueurs, afin qu'ils fabriquent leurs propres génériques.  
Exemple : un médicament générique du laboratoire ZENTIVA® peut contenir un principe actif fabriqué en fait par le laboratoire TEVA®.
  - Ces laboratoires fabriquent également en leur nom des médicaments génériques (façonnage) dont le brevet du princeps ne leur appartient pas.  
Exemple : Venlafaxine LP 75mg MYLAN®, est un médicament générique de l'Effexor® du laboratoire PFIZER®.
  - Ces laboratoires ont également racheté des laboratoires « princeps » et produisent donc aussi des « auto génériques ».  
Exemple : TEVA® a racheté le laboratoire qui produisait Spasfon®, et fabrique donc son auto-générique, le Phloroglucinol TEVA®.
- D'un autre côté, il y a les laboratoires fabricants et exploitants les médicaments princeps qui défendent les molécules dont ils détiennent les brevets. Ils vont créer des filiales de laboratoires génériques, pour produire des auto-génériques et diminuer la perte potentielle de chiffre d'affaire liée à la concurrence. De nombreux laboratoires génériqueurs sont donc en fait la propriété de laboratoires princeps : Zentiva® propriété de Sanofi®, Sandoz® de Novartis®, et Biogaran® de Servier®.

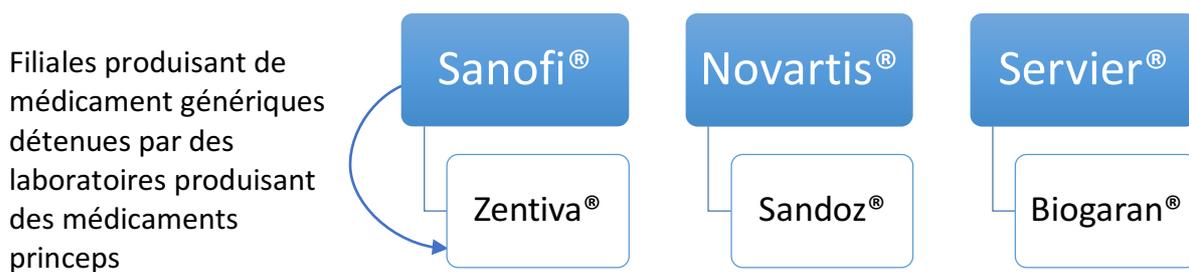


Figure 8 : Filiales de laboratoires produisant des médicaments génériques détenues par des laboratoires détenteurs de brevets de médicaments princeps, au 13/03/2018

Dans l'exemple de la [figure 8](#), les laboratoires Sanofi®, Novartis® et Servier® fabriquent des « auto-génériques » de certains médicaments princeps de leur « portefeuille », par le biais de leurs filiales produisant uniquement des médicaments génériques.

Cependant ces filiales fabriquent également des médicaments génériques dont le brevet du princeps n'appartient pas à la « maison mère ».

Exemple : Le laboratoire ZENTIVA® fabrique l'auto générique du Plavix®, propriété de Sanofi® : le Clopidogrel Zentiva®. Cependant, il existe également du Clopidogrel Sandoz®, alors que Novartis® ne possède pas le brevet du Plavix®, voir [figure 9](#).

Certains laboratoires détenteur de brevet de médicament princeps produisent uniquement leurs médicaments auto-génériques.

Exemple : Le laboratoire Pfizer® a déployé sa propre gamme de génériques, seulement pour les médicaments princeps qu'il produit, [figure 8](#).

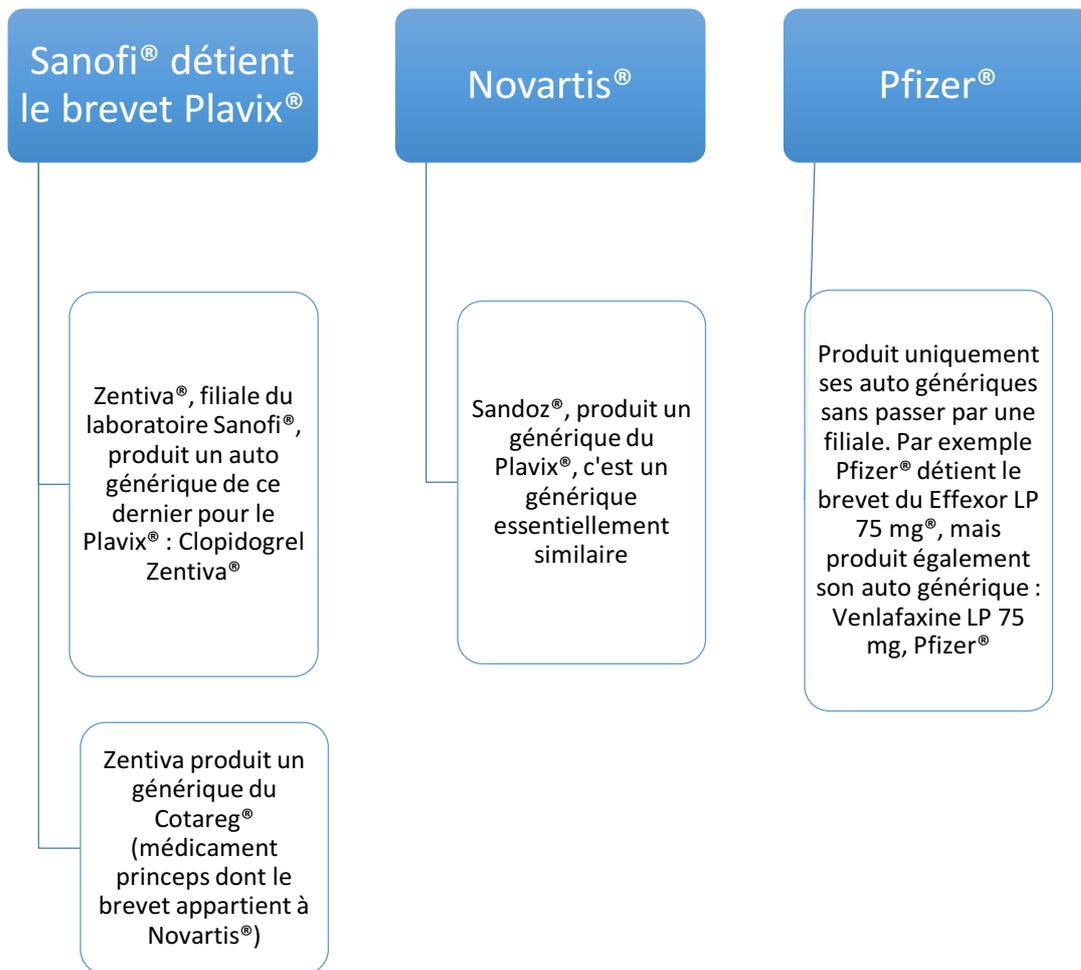


Figure 9 : Exemple illustrant le marché de production des médicaments génériques

Les filiales des laboratoires génériques ne fabriquent pas forcément elles-mêmes leurs médicaments et ont recours parfois à des sous-traitants. Ces sous-traitants peuvent être parfois les laboratoires fabriquant le princeps. Exemple : les laboratoires Biogaran<sup>®</sup> et Zentiva<sup>®</sup> sous-traitent la fabrication de leurs médicaments génériques amoxicilline 500mg/5ml par le laboratoire GSK<sup>®</sup>. Or le laboratoire GSK<sup>®</sup> commercialise le princeps Clamoxy<sup>l</sup><sup>®</sup>.

Dans ce cas les génériques sont des auto-génériques, car ils sont fabriqués par le laboratoire « princeps ». La distribution reste par contre réalisée par chacun des deux laboratoires, Biogaran<sup>®</sup> et Zentiva<sup>®</sup>, voir *figure 10*.

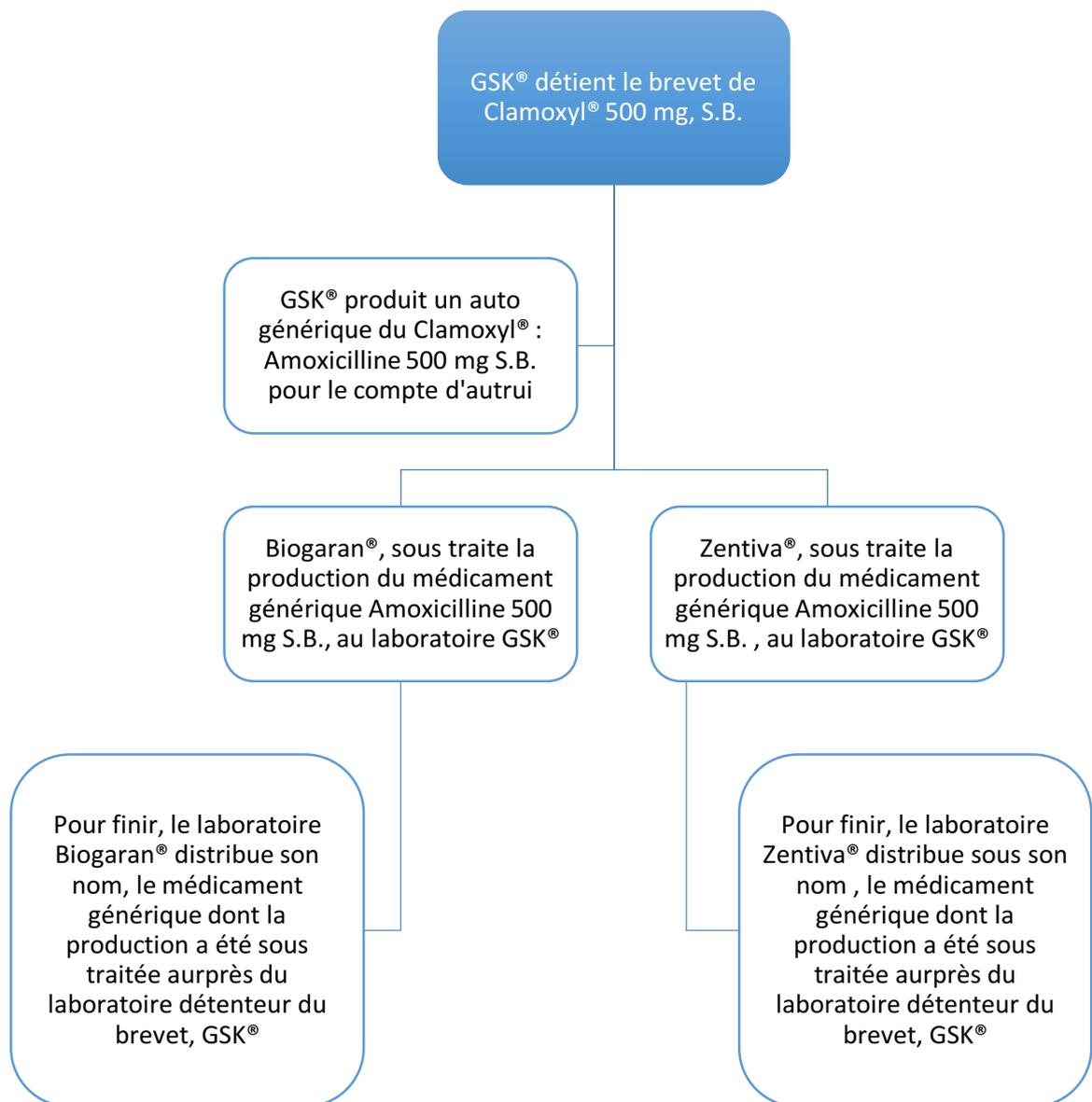


Figure 10 : Illustrations d'un exemple de production de médicament générique par un laboratoire détenteur du brevet, et de distribution par deux filiales de médicaments génériques

Le laboratoire Biogaran® utilise le même mode de sous-traitance pour la molécule macrogol, fabriqué par IPSEN®, laboratoire fabricant du princeps Forlax®.

A noter que la situation de ces exemples peut varier au cours du temps, au gré des rachats de brevet ou de laboratoire entre eux, ou encore via des contrats de sous-traitance, mais illustre bien la complexité du marché.

## 2.8. Les médicaments non substituables en France

En France, dans le cas des médicaments à marge thérapeutique étroite, la substitution n'est pas recommandée par les autorités de santé, le dispositif « tiers-payant contre génériques » ne s'applique pas pour certaines catégories de médicaments.

Plusieurs catégories sont concernées :

- Antiépileptiques (lévétiracétam, topiramate, lamotrigine et valproate de sodium, les autres spécialités sont soumises au tarif forfaitaire de responsabilité)
- Substitut aux opiacés (buprénorphine)
- Hormone thyroïdienne (lévothyroxine)
- Immunosuppresseur (mycophénolate mofétil)

### 2.8.1. Les antiépileptiques

En 2007, en France l'AFSSAPS a commandé une enquête rétrospective « d'évaluation sur les effets de la substitution des médicaments antiépileptiques ». Cette étude a analysé des données collectées par le CRPV de Rennes entre 2000 et 2007, concernant « la totalité des cas français de convulsions, de recrudescence de crises et d'inefficacité rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance ou dans les bases de données des laboratoires commercialisant les médicaments princeps et/ou génériques ».

Cette étude conclue qu'il n'est pas possible de démontrer une implication des médicaments génériques dans le déséquilibre de l'épilepsie. Aucun défaut de bioéquivalence entre les princeps et les génériques n'a pu être démontré. La sécurité des médicaments génériques pour la prise en charge de l'épilepsie n'est pas remise en cause, mais c'est par une mesure préventive que les traitements antiépileptiques sont retirés du dispositif « tiers payant contre générique (64) ». De ce fait, même si la mention « Non substituable » n'est pas apposée sur l'ordonnance, le pharmacien n'est pas incité à délivrer le traitement générique pour cette classe médicamenteuse.

Une étude pharmaco-épidémiologique publiée en 2015, étudie le risque d'hospitalisation pour récurrence de crises d'épilepsie après substitution d'un princeps par un

générique pour 6 médicaments antiépileptiques : Lamictal®(lamotrigine), Trileptal®(oxcarbazépine), Keppra®(lévétiracétam), Epitomax®(topiramate) et 2 spécialités à marge thérapeutique étroite : Tégréto<sup>l</sup>®(C-carbamazépine) et Dépakine® (acide valproïque). Cette étude a été menée sur une cohorte de 8379 patients entre 2009 et 2011. La conclusion est que le risque d'hospitalisation chez un patient épileptique, équilibré depuis au moins un an, n'est pas majoré lorsque le princeps est substitué par son générique, et ce concernant les 6 molécules citées (65).

Une méta-analyse publiée en 2011 a utilisé 16 essais cliniques dont neuf étaient randomisés et sept ne l'étaient pas, pour comparer les spécialités princeps et les médicaments génériques sur le contrôle de l'épilepsie dans le cas de la carbamazépine, la phénytoïne, l'acide valproïque et la lamotrigine. Cette méta-analyse conclut qu'il n'y pas de différence significative entre le princeps et le générique pour les molécules citées, dans le contrôle de l'épilepsie (66).

Les Autorités Sanitaires maintiennent cependant des mesures préventives quant à l'utilisation de génériques dans la prise en charge de l'épilepsie. D'anciennes études tendent à montrer qu'il existe une différence ayant un impact sur le contrôle de la maladie, entre l'utilisation des spécialités princeps et génériques.

Cependant des études plus récentes se veulent plus rassurantes. Elles montrent qu'un patient ayant une épilepsie contrôlée avec un médicament princeps peut modifier ses habitudes et prendre un médicament générique. Il a été prouvé que le stress est un facteur aggravant de l'épilepsie. Or la substitution non réellement acceptée par le patient serait un facteur de stress susceptible de provoquer une recrudescence des crises. Le patient doit donc être écouté, informé et accepter pleinement la substitution pour qu'elle puisse se réaliser dans les meilleures conditions.

### 2.8.2. Substitutifs aux opiacés

Le cas des médicaments substitutifs aux opiacés est un cas particulier. En effet, ces traitements ne sont pas des médicaments à marge thérapeutique étroite, mais ils sont considérés comme des médicaments dits « sensibles », de par leur indication. Le 15 Novembre 2016, la parution au Journal Officiel de l'avenant n°7 à l'accord national des

médicaments génériques exclut du dispositif tiers payant contre générique la buprénorphine, Subutex® (67).

Une étude a été menée en 2008, impliquant 24 professionnels de santé (pharmaciens officinaux, pharmaciens hospitaliers, pharmacologues, médecins spécialistes, médecins généralistes) et dix patients prenant de la buprénorphine. Le but était d'évaluer la perception et les attitudes vis à vis de la buprénorphine sous forme princeps (Subutex®) et sous forme générique.

Il en résulte que les professionnels de santé sont majoritairement en faveur du traitement par la spécialité générique. L'argument retenu est que le dosage est inscrit sur les comprimés génériques, ce qui permet un meilleur suivi du traitement. A l'inverse les patients préfèrent le médicament princeps d'un point de vue galénique (goût, forme du comprimé), mais ressentent également une meilleure efficacité. Ils ont surtout l'impression que les médicaments génériques sont de moins bonne qualité, d'où leur réticences (68).

Un autre argument peut être retenu pour privilégier l'utilisation du Subutex® : Les patients insuffisamment suivis peuvent faire mésusage des comprimés sublinguaux de buprénorphine, en se les injectant sous forme de poudre solubilisée par voie intraveineuse. En 2011 le Centre de Dépendance et d'Informations sur la Pharmacodépendance (CEIP), a relevé 27 cas de mésusage du buprénorphine avec atteinte cutanée sévère (69). L'évolution a été jusqu'à la nécrose au point d'injection. Sur les 27 cas rapportés 23 sont liés à des spécialités génériques du Subutex® et quatre sont liés à la spécialité princeps. Suite à ces signalements une commission s'est réunie, la Commission des stupéfiants et psychotropes et plusieurs éléments ont été retenus :

- Les excipients ont pu jouer un rôle dans la survenue des effets indésirables décrits. Le médicament générique contient trois éléments insolubles dans l'eau : talc (pratiquement insoluble dans l'eau et les solvants organiques), silice colloïdale (pratiquement insoluble dans l'eau et les solvants organiques) et stéarate de magnésium (à 95% insolubles dans l'eau et l'éthanol) (70). Ces excipients sont étudiés pour une formulation orale et non injectable ; de par leur insolubilité les effets indésirables répertoriés peuvent leur être imputés.

- La communication et la prévention liées à l'usage détourné du Subutex® et des génériques doivent être plus accentuées auprès des professionnels de santé et des patients.

Le dialogue entre le patient et le professionnel de santé est plus que nécessaire dans la prise en charge avec un traitement substitutif aux opiacés. Le patient doit être informé des modalités de prise du traitement, et des risques liés à un quelconque mésusage. L'échange avec le patient devra être renforcé pour savoir quel traitement il souhaite prendre, dans le but d'assurer et de maintenir une bonne observance.

### 2.8.3. Hormones Thyroïdiennes

La spécialité Levothyrox® et ses génériques contiennent une hormone thyroïdienne, la lévothyroxine. Il s'agit d'une substance à marge thérapeutique étroite.

Les tests de bioéquivalence ont donc été réalisés avec un intervalle de confiance à 90% situé entre 90-111% et ont été démontrés entre les spécialités princeps et génériques commercialisées en France.

Pour ce médicament l'ajustement posologique du traitement nécessite un suivi rapproché avec contrôles biologiques et cliniques. L'ajustement est patient-dépendant et de très faibles variations de doses peuvent entraîner un déséquilibre thyroïdien. Bien que la bioéquivalence soit démontrée entre le princeps et le générique, une mesure préventive de l'ANSM préconise de maintenir le traitement initialement instauré, et de ne pas passer de princeps au générique ou inversement, pour maintenir le bon équilibre préalablement obtenu (71).

Une étude parue en 2013, reprend deux études préalables comparant l'utilisation de la lévothyroxine entre le médicament princeps et génériques. Il est mis en évidence, qu'en cas d'hypothyroïdie sévère, bien que la bioéquivalence soit démontrée, il n'est pas conseillé de procéder à une substitution. Le changement de spécialité doit conduire à une titration pour s'assurer que le taux de TSH reste toujours dans la cible (72). Le patient doit être informé que si une substitution est réalisée à la pharmacie, il est fortement recommandé de réaliser un bilan pour déterminer si une adaptation de posologie est nécessaire.

Durant l'été 2013, la France a connu une tension d'approvisionnement concernant plusieurs dosages de la spécialité Levothyrox®. Cette tension a fait suite à l'arrêt de production de lévothyroxine par deux laboratoires génériqueurs : Teva® et Biogaran®. Le laboratoire Merck Serono®, producteur de Levothyrox® s'est alors trouvé en difficulté pour approvisionner les patients. De ce fait les autorités sanitaires françaises ont dû procéder à l'import depuis l'Italie d'une spécialité à base de lévothyroxine. Suite à cette mise en place l'ANSM a transmis un « Point d'information », où il est spécifié que le patient est invité à consulter son médecin traitant dans un délai de 3 à 6 semaines suivant la substitution pour réaliser un bilan et vérifier si une adaptation de posologie est nécessaire avec la nouvelle spécialité mise en place (73).

Précisons que le médicament générique commercialisé en France présente l'avantage de ne pas contenir d'excipient à effet notoire. Jusqu'en avril 2017 la spécialité Levothyrox® contenait du lactose, considéré comme EEN. Depuis, une modification de la formule a eu lieu, avec le retrait du lactose de la composition du comprimé.

#### 2.8.4. Immunosuppresseur (Mycophénolate Mofétil)

Le Cellcept® (Mycophénolate Mofétil) est un traitement immunosuppresseur présent en France depuis 1992, générique depuis 2010. Il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite.

Le terme médicament à marge thérapeutique étroite prend tout son sens dans ce contexte ci. Des adaptations posologiques vont être nécessaires du fait de la forte variation interindividuelle, due au métabolisme propre à chacun, des différents traitements déjà pris, ou bien même de l'alimentation.

Le dosage plasmatique du médicament est nécessaire pour adapter au mieux la posologie afin de prévenir toutes complications ou rejet de greffe. Il paraît donc primordial que pour un tel traitement, l'équivalence d'efficacité thérapeutique soit prouvée entre le médicament princeps et ses génériques.

La bioéquivalence a bien été démontrée dans les études cliniques entre le Cellcept® et ses génériques présents sur le marché.

Par exemple dans une étude menée sur 13 patients ayant subi une transplantation rénale, avec une fonction rénale stable, une substitution du Cellcept® vers une spécialité générique a été pratiquée et les paramètres pharmacocinétiques ont été mesurés. Après substitution la concentration plasmatique en acide mycophénolique (métabolite actif) mesurée est comparable à celle du princeps. De plus la créatinémie est restée comparable à celle obtenue avec le princeps, et ce 12 mois après la substitution (74).

Diverses sociétés savantes propres à la transplantation ont pris position concernant la substitution des traitements immunosuppresseurs :

La National Kidney Foundation se dit en faveur de l'utilisation des traitements génériques de par leur intérêt économique, mais elle met en avant que des études de bioéquivalence sur des sujets transplantés sont nécessaires (75). L'American Society of Transplantation et l'International Society of Heart and Lung Transplantation recommandent d'autres études cliniques sur les traitements immunosuppresseurs génériques, notamment chez les sujets à risque.

En juillet 2011, le parlement danois interdisait la substitution pour les immunosuppresseurs, faisant valoir que la sécurité des génériques devait être réévaluée chez les patients immunodéprimés.

En France, la Société Francophone de Transplantation souhaite des critères supplémentaires pour démontrer la bioéquivalence pour les traitements immunosuppresseurs, car comme pour tous les autres traitements, la bioéquivalence n'est pas démontrée entre les différentes spécialités génériques. Les craintes de la Société Francophone de Transplantation (SFT) sont un rejet de greffe, du fait que le patient peut se voir substituer le Cellcept® par un générique, puis un autre si le patient ne s'approvisionne pas toujours chez le même pharmacien.

Dans l'attente d'études complémentaires la SFT a ainsi interpellé l'ANSM et la CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) pour que le mycophénolate soit retiré du dispositif tiers payant contre générique. Ce retrait est souhaité car suite à la substitution, les examens de suivis biologiques et cliniques n'étaient pas réalisés de façon rapprochée comme le recommande la SFT. Celle-ci est en faveur des traitements génériques en général, mais rejoint les autres sociétés savantes sur le fait que des études complémentaires menées sur des sujets spécifiques et non sains sont nécessaires (76).

En septembre 2012, le mycophénolate mofétil a été retiré du dispositif tiers payant contre médicaments génériques.

Dans le cas de médicaments non soumis au dispositif tiers-payant contre générique, on peut mettre en évidence que cela n'est pas dû à un défaut d'efficacité pharmacologique ou encore un défaut de bioéquivalence. En effet, les études évoquées ne mettent pas en évidence de différences significatives pour les paramètres évoqués entre princeps et médicaments génériques. Ce sont plutôt les habitudes de prise de traitement et la variabilité interindividuelle qui font que, par mesure préventive, les professionnels de santé préfèrent éviter la substitution, notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite afin de maintenir le bon équilibre du patient.

Le Royaume-Uni a également introduit une liste de médicaments pour lesquels la substitution ne devait pas avoir lieu (principalement des médicaments à MTE ou à libération modifiée).

#### 2.8.5. Le cas des antibiotiques injectables

Il est admis que les médicaments génériques administrés par voie intraveineuse sont exemptés d'études de bioéquivalence, car leur biodisponibilité sera toujours égale à 100%.

On considèrera alors que lorsque la bioéquivalence est démontrée (ou évidente) l'efficacité sera identique.

En 2011, l'AFSSAPS s'inquiète des résultats d'une étude colombienne parue en 2010 (77), mettant en cause l'équivalence d'efficacité clinique de plusieurs médicaments génériques à base de vancomycine sous forme injectable, par rapport à la spécialité de référence disponible en Colombie.

Le dogme selon lequel la bioéquivalence serait garante d'une efficacité clinique similaire est remis en cause par les auteurs de cette étude.

Les médicaments testés lors de cette étude ne sont pas commercialisés en France. Depuis 2002 il n'existe que des médicaments génériques contenant de la vancomycine en France, suite à l'arrêt de la commercialisation du médicament princeps.

Cette étude visait à comparer l'efficacité des médicaments génériques de vancomycine par rapport à la spécialité princeps sur un modèle animal d'infection expérimentale de cuisse de souris par *Staphylococcus Aureus*.

Tous les paramètres étaient identiques entre les différentes spécialités génériques et princeps, tant au niveau de la teneur en principe actif, que de l'efficacité *in-vitro* ou des paramètres pharmacocinétiques (sauf un médicament générique ayant une teneur légèrement supérieure). Malgré cette équivalence indiscutable, les génériques injectables étaient inférieurs sur la base de l'effet antibactérien maximal ( $E_{max}$ ) par rapport au médicament de référence. Les médicaments génériques n'éliminaient pas l'infection alors que la spécialité princeps réussissait.

Les auteurs expliquent que cette diminution d'activité *in vivo* serait due à la formulation des génériques, qui contiendraient des « principes stimulateurs et inhibiteurs », provoquant des actions de types agoniste-antagoniste.

Toutefois de nombreuses critiques ont été faites à l'encontre de cette étude (78) :

- Les principes inhibiteurs et stimulateurs n'y ont pas été étudiés. L'étude ne comportait pas d'analyse chromatographique conforme aux pharmacopées.
- Il existe aussi plusieurs biais méthodologiques au sein de cette étude, comme l'utilisation de lots différents de médicaments génériques et princeps, ou encore la non-mention des dates de fabrication, afin de connaître l'éventuelle action de dégradation par rapport à la date de péremption.
- L'étude aura duré 7 ans, utilisant des lots différents entre les essais *in vitro* et *in vivo*, et certaines solutions ayant une date de péremption antérieure à la date de fin de l'étude ont été congelées pendant au moins 4 ans afin de pouvoir continuer à être utilisées. Or sans recherche d'une éventuelle dégradation des produits et au vu des autres soucis relevés, il n'est pas exclu que cette étude comporte trop de biais expérimentaux pour que ses conclusions ne puissent être remises en cause.

On ajoutera qu'aucune autre équipe n'a retrouvé les mêmes résultats.

En réaction, la FDA a publié (79) une étude menée par deux laboratoires indépendants qui ont investigué les cinq médicaments génériques de vancomycine commercialisés aux USA en les comparant à la spécialité princeps (80).

Le but était d'analyser via deux méthodes (Chromatographie en phase Liquide Haute Performance – CLHP, et Chromatographie Liquide Ultra Performante - UPLC), les différents médicaments afin d'identifier d'éventuelles impuretés ou substances annexes présentes dans les médicaments génériques de la vancomycine. Selon la méthode utilisée, on avait pour les 6 échantillons un taux de vancomycine B entre 89% et 95% ainsi qu'un taux d'impureté toujours inférieur à 2%. Aucun produit nocif n'a été retrouvé dans les analyses.

Tous les produits possédaient une qualité supérieure aux critères d'acceptation de la pharmacopée des Etats-Unis : des taux de vancomycine B supérieurs aux minimas requis et des taux d'impuretés bien inférieurs à ceux spécifiés par la monographie de la pharmacopée américaine.

Une seconde étude a été menée par la FDA (81), et on retrouve encore une fois une qualité conforme/supérieure aux standards imposés par la monographie de la pharmacopée américaine, tant dans la teneur en PA, que des impuretés ou encore de l'activité antibactérienne.

L'hypothèse d'impuretés impactant sur l'efficacité des médicaments génériques à base de vancomycine *in vivo*, ne semble donc pas viable, du moins pour ce qui est du marché des Etats-Unis.

Malgré cela la FDA, a décidé de pousser plus loin ses investigations et prévoyait en 2012 d'évaluer à son tour l'activité *in vivo* des spécialités génériques en comparaison à la spécialité princeps, via un modèle animal : les conclusions sont toujours attendues.

L'ANSM, également impliquée, a interrogé les bases de données de pharmacovigilance aux niveaux national et européen, afin de voir si un signal sur une éventuelle moindre efficacité des médicaments génériques de la vancomycine ressortait.

Aucun signal de la sorte n'a été retrouvé, malgré cela, l'ANSM a lancé fin 2012 une étude afin de comparer *in vivo* l'efficacité des vancomycines commercialisées en France par rapport à une vancomycine de référence : les résultats sont également en attente.

Une inspection et des prélèvements renforcés sont en cours d'étude pour les médicaments génériques de vancomycine.

En conclusion, les questions soulevées sur une différence d'efficacité des génériques de la vancomycine sont fondées sur des études réalisées par une seule équipe et n'ont pas réussi à être confirmés par d'autres études scientifiques. Les méthodologies sont critiquables et les études concernent essentiellement des médicaments génériques non utilisés aux USA ou en Europe. Ces données semblent insuffisantes pour que le paradigme équivalence pharmaceutique = équivalence clinique, soit invalidé alors qu'il est unanimement accepté par l'OMS et les différentes autorités. De plus, les bases scientifiques d'une non-équivalence clinique entre formes injectables IV similaires d'un point de vue pharmaceutique sont inexistantes.

## 2.9. Spécialités princeps et génériques, mêmes obligations

Ce qui est identique	Ce qui est différent
<ul style="list-style-type: none"> <li>• D.C.I.</li> <li>• Composition quantitative et qualitative en PA</li> <li>• Biodisponibilité équivalente =&gt; BIOEQUIVALENCE</li> <li>• Procédures d'obtention d'AMM</li> <li>• Les méthodes de démonstration de la qualité du médicament</li> <li>• La reproductibilité des tests d'un lot à un autre</li> <li>• Les règles de prescription et de délivrance</li> <li>• Les obligations des fabricants et exploitants : Contrôle qualité, déclaration des effets indésirables à la pharmacovigilance</li> <li>• Suivi et contrôle réalisé par l'ANSM : contrôle chez les fabricants pour vérifier la qualité des produits, le respect des bonnes pratiques de fabrication, contrôle de l'activité pharmacologique, contrôle du produit fini</li> <li>• QUALITE, SECURITE, EFFICACITE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le nom</li> <li>• L'aspect (forme, goût, couleur, emballage)</li> <li>• Les excipients (qui n'ont aucune activité pharmacologique)</li> <li>• Le prix</li> </ul>

Tableau 19 : Médicaments princeps et génériques, mêmes obligations, équivalences et différences

### 3. Le médicament générique d'un point de vue économique

Le prix inférieur des médicaments génériques s'explique par le fait que ceux-ci nécessitent des coûts d'investissement moindres par rapport à ceux d'un médicament princeps, car les études précliniques et cliniques n'ont plus besoin d'être réalisées.

En ce qui concerne la production en elle-même, les coûts restent similaires entre une spécialité princeps et générique. En effet nous avons vu que les obligations des industriels sont identiques pour être conformes à la législation en vigueur.

En regardant les dépenses réalisées par les différents systèmes de protection sociale Européens, il s'avère que la France est le pays de l'UE où le taux de dépenses est le plus élevé, *figure 11*. Il semble donc nécessaire que le gouvernement Français recherche à faire des économies au sein de son système de santé.

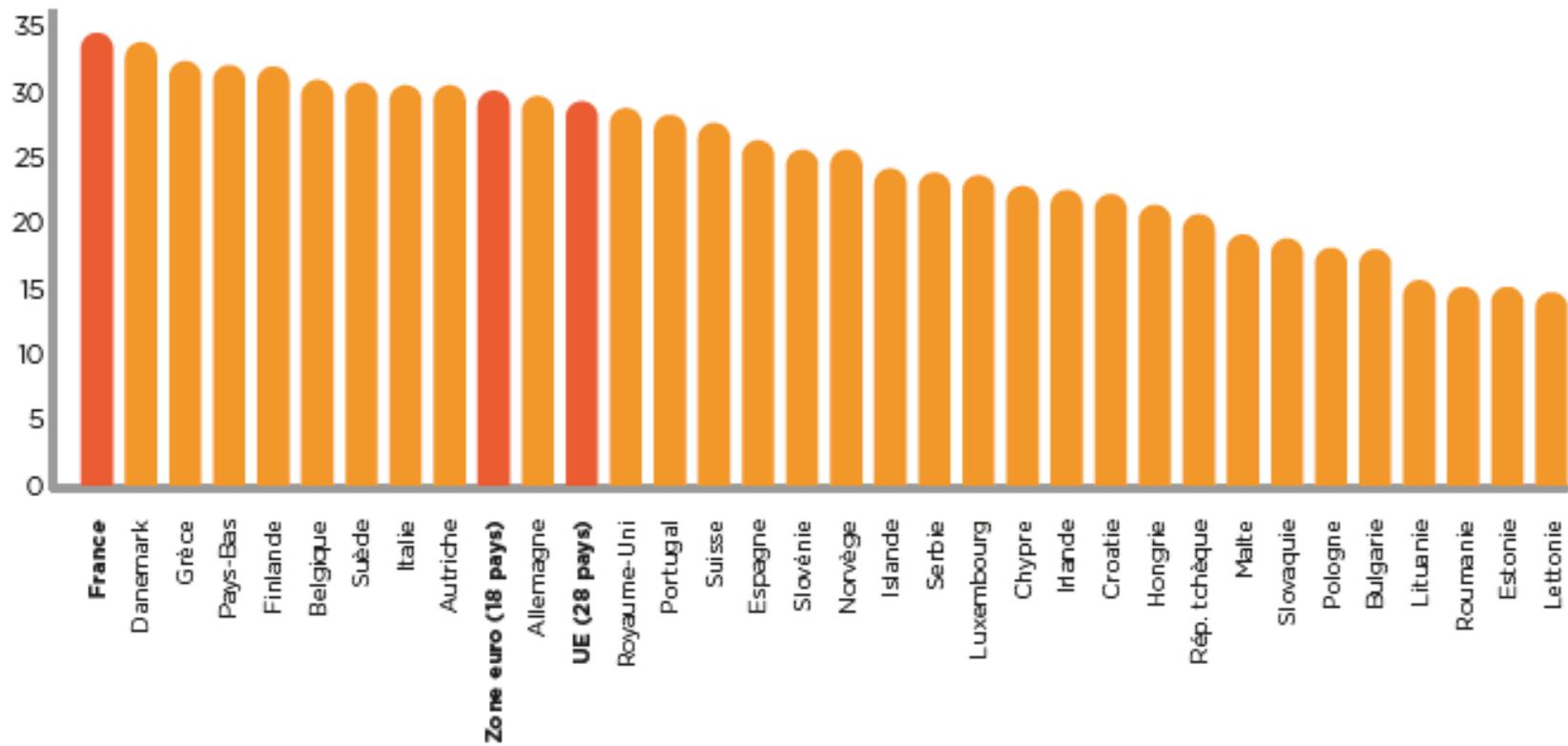
Le médicament générique apparaît comme une solution incontournable à la réalisation de ces économies.

C'est alors naturellement que le médicament générique s'est développé puis imposé au fil du temps, grâce à une forte volonté des pouvoirs publics et des autorités sanitaires, dans le but préserver le système français de sécurité sociale.

Au sein de l'Europe, le marché des médicaments génériques Allemand et celui du Royaume-Uni sont parmi les plus importants. A l'inverse l'Italie et l'Espagne sont parmi les pays « piliers » de l'Europe ayant des parts de marché les plus faibles pour les médicaments génériques, tandis qu'ils représentent une part significative du marché du médicament Européen.

Dans ce chapitre, nous allons comparer les systèmes de santé et de régulation des prix des médicaments de différents pays occidentaux par rapport à la France.

Nous comparerons ensuite la place des médicaments génériques au sein des marchés de ces différents pays. Nous tenterons également de voir comment ceux-ci peuvent inspirer notre pays dans sa politique du médicament générique, afin de continuer à développer ce marché.



Source: Eurostat.

Figure 11 : Dépenses de protection sociale dans l'UE (en pourcentage du P.I.B. en 2013)

### 3.1. Prix de vente des médicaments et remboursement

#### 3.1.1. En France

##### 3.1.1.1. *Un prix réglementé*

En France, le prix de vente des médicaments remboursables est fixé par convention, il n'est donc pas totalement libre. Après obtention d'une AMM, tout laboratoire pharmaceutique peut demander le remboursement de son médicament nouvellement proposé sur le marché. Des discussions s'engagent alors entre les autorités et l'industriel afin de déterminer un prix.

Les négociations entre les industriels et les autorités portent principalement sur le Prix Fabricant Hors Taxe (PFHT), qui correspond à la somme que l'industriel percevra pour chaque vente de médicament.

Pour obtenir un remboursement, le laboratoire doit déposer deux dossiers auprès du Comité de Transparence de la HAS : un « dossier de transparence » et un « dossier de prix ».

Le Comité de Transparence de la HAS définit également le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) apportés par le médicament.

Suite à cela, un avis est rendu par le Comité de Transparence de la HAS. Cet avis est alors transmis à l'Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie (UNCAM) et au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).

Sur la base de cet avis :

- Le CEPS définit le PFHT, par négociation avec l'industriel. Plusieurs données entrent en compte lors des négociations sur le prix, comme l'ASMR apportée par le médicament, le prix moyen des médicaments ayant la même visée thérapeutique, les volumes de ventes estimés et les prix pratiqués à l'étranger.
- L'UNCAM définit le taux de remboursement en prenant en compte le SMR ainsi que la gravité de la maladie traitée par le médicament. C'est également elle qui définit le champ des indications admises au remboursement.

La décision finale d'accord pour le remboursement revient au ministre en charge de la Santé et de la Sécurité Sociale, en tenant compte des deux avis. Elle est alors communiquée par une publication au Journal Officiel.

Après accord du ministre de la Santé et de la Sécurité Sociale, les prix sont fixés par convention entre les industriels et le CEPS. En cas de non accord avec l'industriel, le CEPS peut fixer unilatéralement le prix. L'accord de remboursement et les prix sont accordés pour cinq ans, renouvelables.

La *figure 12*, illustre le cheminement pour aboutir à un prix réglementé.

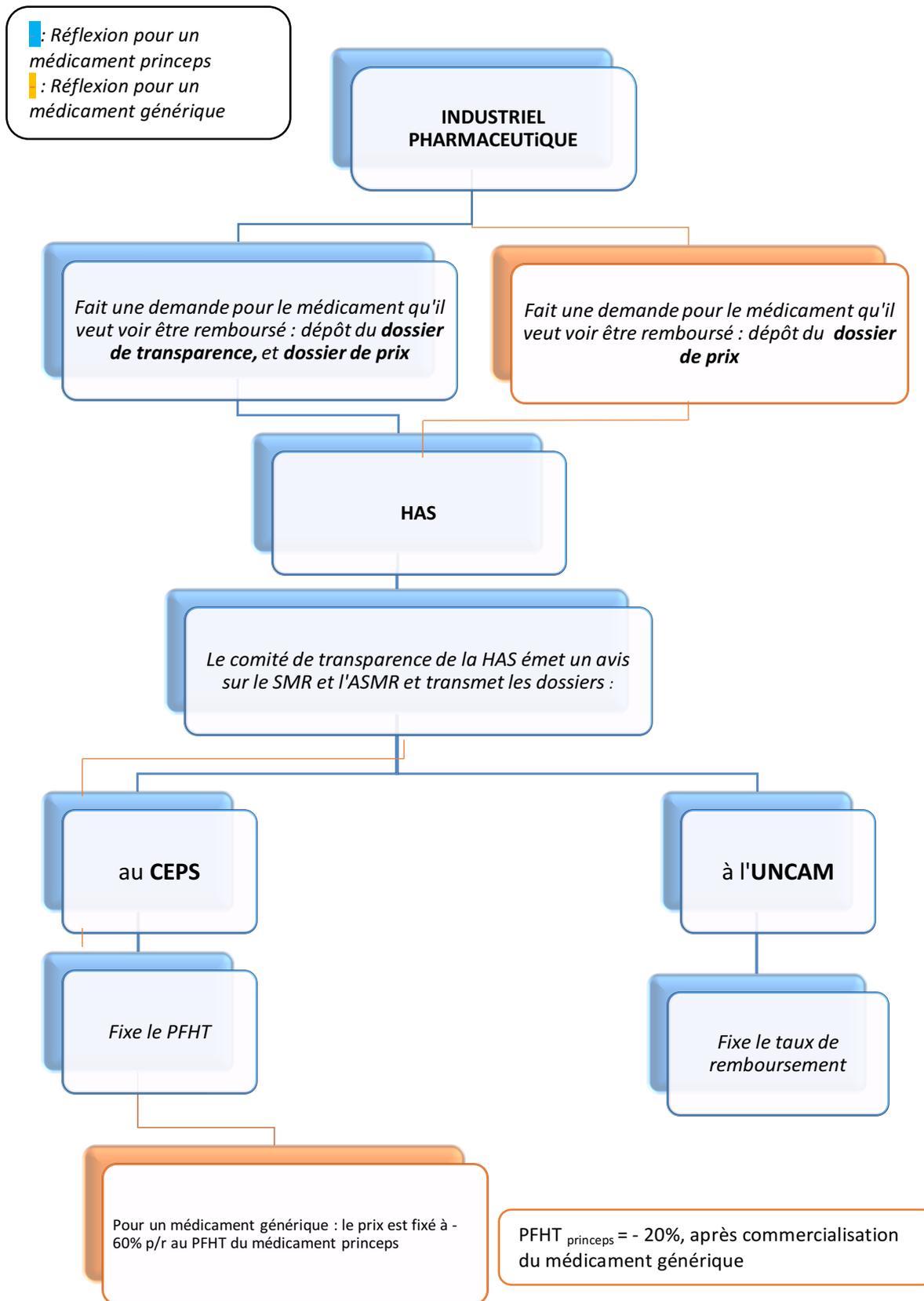


Figure 12 : Fixation du prix d'un médicament remboursable en France

Le coût final d'un médicament se calcule à partir du PFHT auquel est additionné la marge du grossiste + la marge du pharmacien + la TVA, [tableau 20](#) :

- Le **PFHT** est fixé de façon conventionnelle entre l'industriel et le CEPS
- La **marge du grossiste** est fixée par accord entre le ministre des Affaires sociales, et le ministre des Finances. Aujourd'hui elle est fixée à 6,68% du PFHT pour les PFHT inférieurs à 450€, avec un minimum fixé à 0,30€. Au-delà il s'agit d'une somme forfaitaire fixée à 30,06€ (82).
- La **marge du pharmacien** est fixée par accord entre le ministre de la Santé de la Sécurité Sociale et le ministre des Finances. Il s'agit d'une marge dégressive lissée, variant en fonction de plusieurs tranches de prix applicables au PFHT.
  - Une marge de 10% du PFHT s'il est inférieur ou égal 1,91€
  - Une marge de 21,4% du PFHT s'il est compris entre 1,92€ et 22,90€
  - Une marge de 8,5% du PFHT s'il est compris entre 22,91€ et 150,00€
  - Une marge de 6% du PFHT s'il est compris entre 150,01€ et 1515€
  - Une marge nulle, 0€, si le PFHT est supérieur ou égal 1515,01€ (83)
- La **TVA** est fixée à 2,1% pour les médicaments remboursables par la Sécurité Sociale

Prix public TTC d'un médicament princeps			
PFHT	Marge Grossiste	Marge Pharmacien	TVA

Tableau 20 : Composition d'un prix TTC d'un médicament princeps en France

Pour encourager la substitution, la marge du pharmacien (hors TFR) est calculée sur la base du PFHT de la spécialité de référence : la marge reste donc identique en valeur absolue que le pharmacien vende un médicament générique ou princeps.

Le calcul du prix d'un médicament générique est généralement basé sur le PFHT du médicament princeps. Ce mode de calcul impose aux différents laboratoires génériques de pratiquer des prix identiques au sein d'un même groupe générique.

Le pharmacien a la liberté de choix du/des laboratoire(s) générique(s) qu'il va référencer dans son officine. Pour se distinguer, ces derniers vont mettre en avant plusieurs choses :

- Certains vont proposer des remises supplémentaires à l'achat plus intéressantes que leurs concurrents. Ces remises sont toutefois plafonnées à 40% du PFHT depuis 2014 (84).
- Le nombre de molécules disponibles au sein de leurs catalogues est également un point de distinction entre les différents laboratoires génériques, peu de fabricants commercialisant l'intégralité des molécules du Répertoire.
- Les laboratoires peuvent également mettre en avant les aides à la substitution qu'ils ont développés. On peut citer par exemple les emballages secondaires conçus pour faciliter la substitution et favoriser l'observance de certains laboratoires, les « outils » types piluliers, coupes comprimés.
- Certains laboratoires mettent en avant le fait que les médicaments génériques qu'ils produisent respectent au plus proche les aspects physiques et organoleptiques des spécialités de références qu'ils substituent, ceci afin de ne pas déstabiliser le patient.

### *3.1.1.2. Cas des médicaments génériques, objectifs de substitution et Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR)*

Le prix de vente des médicaments génériques et les taux de remboursements suivent la même logique que pour les spécialités princeps, avec une réglementation spécifique.

Pour un médicament générique, le laboratoire pharmaceutique doit déposer seulement le dossier de prix auprès du Comité de transparence de la HAS, qui, de la même façon émet un avis.

Le PFHT du médicament générique est cependant réglementé par convention entre le CEPS et les laboratoires génériques :

Avant 2012, le PFHT du médicament générique devait être inférieur de 20% à celui du médicament princeps. Depuis 2012, la plupart du temps, il est fixé selon le PFHT du médicament princeps qui subit une « décote » de 60% (85,86).

Dès qu'un médicament générique entre sur le marché, le PFHT de la spécialité de référence décote également de 20%, *figure 12 & tableau 21*.

Dix-huit mois après la commercialisation du médicament générique, deux cas de figures se présentent :

- Si les objectifs de substitution sont atteints (> 65%), alors une nouvelle décote sur le PFHT s'applique : moins 12,5% pour la spécialité princeps et moins 7% pour le médicament générique, *tableau 21*.

	Princeps seul sur le marché	Arrivée du médicament générique	Médicament générique commercialisé depuis 18 mois
Prix du médicament princeps	10€	10 – 20% = 8€	8 – 12,5% = 7€
Prix du médicament générique	-	10 – 60% = 4€	4 – 7% = 3,72€

Tableau 21 : Exemple de décote des prix

- Si les objectifs de substitution ne sont pas atteints, alors il y a mise en place du Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR).

En 2003, la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) a mis en place le « forfait générique » ou TFR.

Par cette mesure le CEPS fixe un prix unique de remboursement pour les médicaments appartenant à un même groupe générique = le TFR. Ce tarif est défini selon le prix du médicament le moins cher de ce groupe.

Cependant tout laboratoire peut choisir de maintenir un prix de vente supérieur au TFR, dans ce cas l'Assurance Maladie ne remboursera que le montant équivalent au TFR. La somme restante restera donc à la charge du patient.

Le TFR ne s'applique pas à tous les groupes de médicaments génériques. A l'origine la mesure concernait les groupes pour lesquels la pénétration des médicaments génériques était comprise entre 10-45%, ce qui était jugé comme trop faible (87).

Aujourd'hui la mesure concerne les médicaments génériques pour lesquels le taux de substitution est inférieur à 65%.

Il existe un Comité de Suivi des Médicaments Génériques, composé de membres du CEPS, de représentants d'entreprises pharmaceutiques (LEEM et GEmME), de grossistes répartiteurs et d'officinaux. Ce comité a pour rôle d'établir les seuils de substitution minimums à atteindre.

Le dispositif du TFR sera alors appliqué si le taux de substitution d'un groupe générique est inférieur à un certain seuil prédéterminé en fonction de la durée de commercialisation des génériques :

- 60% de substitution après 12 mois de commercialisation
- **65% de substitution après 18 mois de commercialisation**
- 70% de substitution après 24 mois de commercialisation
- 80% de substitution après 36 mois de commercialisation

A l'heure actuelle, un peu plus de 2600 spécialités sont concernées par le TFR, sur les plus de 14 000 spécialités remboursables en France.

Cette mesure vise à responsabiliser le patient et permet à l'Assurance Maladie de réaliser des économies. La liste qui indique les médicaments soumis au TFR est actualisée de façon régulière, et est consultable sur le site de l'Assurance Maladie (88).

La *figure 13*, illustre la régulation tarifaire du médicament générique en France.

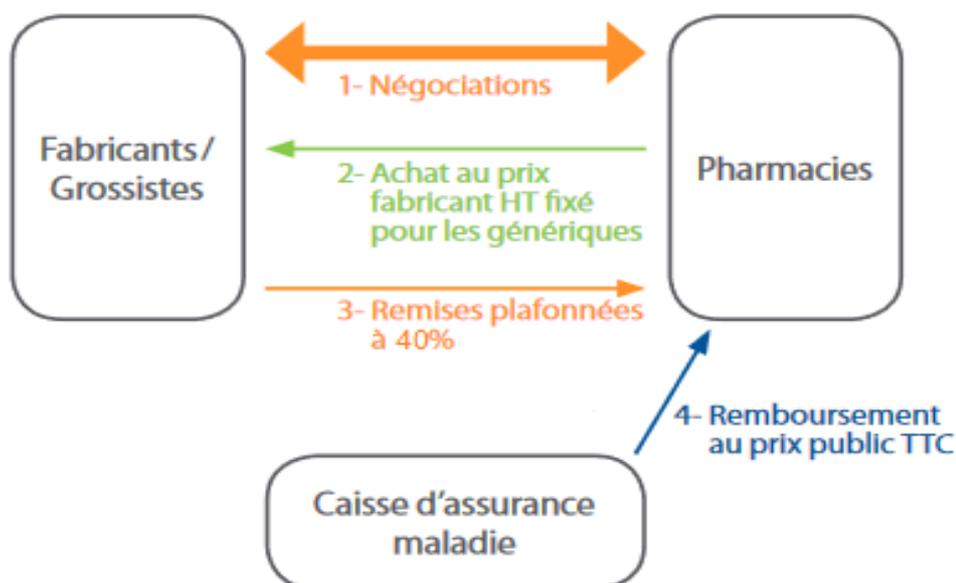


Figure 13 : Récapitulatif de la politique tarifaire des médicaments génériques en France (89)

### *3.1.1.3. Le dispositif « tiers payant contre médicaments génériques ».*

Le dispositif « Tiers payant contre médicaments génériques » a été instauré en 2007 et inscrit dans les textes de loi du Code de la Sécurité Sociale (90).

Il permet aux assurés d'être dispensé de l'avance des frais de santé lorsqu'ils acceptent la substitution pour les médicaments qui leurs sont prescrits. En cas de refus, les patients doivent régler leurs médicaments à la pharmacie. Ils ont toutefois la possibilité d'être remboursé au prix du médicament princeps (sauf TFR) : pour cela ils doivent transmettre une feuille de soins papier, délivrée par le pharmacien, à la caisse d'Assurance Maladie dont ils dépendent.

Initialement expérimenté dans deux départements, les Alpes Maritimes et la Loire Atlantique, ce dispositif a montré des résultats encourageants : en deux ans d'expérimentation le taux de substitution a évolué de 75 à 95% (26).

Le 6 mai 2012, est publié au Journal Officiel l'avenant n°6 à l'accord national des génériques. Il étend le dispositif « Tiers payant contre médicaments génériques » à l'intégralité de la France. Cette convention fixe un objectif de taux de substitution à 85%, et rehausse de 55 à 60% le taux de substitution minimal en deçà duquel des sanctions pour non-respect du tiers-payant contre génériques peuvent être engagées.

Le 4 août 2016, l'avenant n°10 à l'accord national des génériques, rehausse l'objectif du taux de substitution de 85 à 86%. Une majoration de 65 à 70% du taux de substitution minimal est observée, sous peine d'engagement d'une procédure conventionnelle (91).

### *3.1.1.4. Le médecin prescripteur, acteur à part entière pour la mise à disposition et l'acceptation de médicaments génériques*

Afin de développer les médicaments génériques et favoriser leur acceptation, il est primordial d'impliquer les médecins, qui sont à l'origine des prescriptions. Les prescriptions de médicaments inscrits au Répertoire doivent être favorisées. La prescription en DCI apparait comme un impératif pour permettre de faciliter la substitution par le pharmacien, l'ordonnance en DCI montrant que le médecin accorde du crédit au médicament générique.

En juin 2002 un accord conventionnel est signé entre les syndicats nationaux des Médecins (Syndicat des Médecins Libéraux et Médecins Généralistes de France, Confédération des Syndicats Médicaux Français) et la CNAMTS.

Cet accord revalorise le tarif de la consultation, passant de 18,5€ à 20€. En contrepartie, les médecins se sont engagés à rédiger 25% de leurs lignes de prescription en DCI, en moyenne nationale. La *figure 14* illustre l'évolution du taux de prescription en DCI depuis l'entrée en vigueur de cet accord.

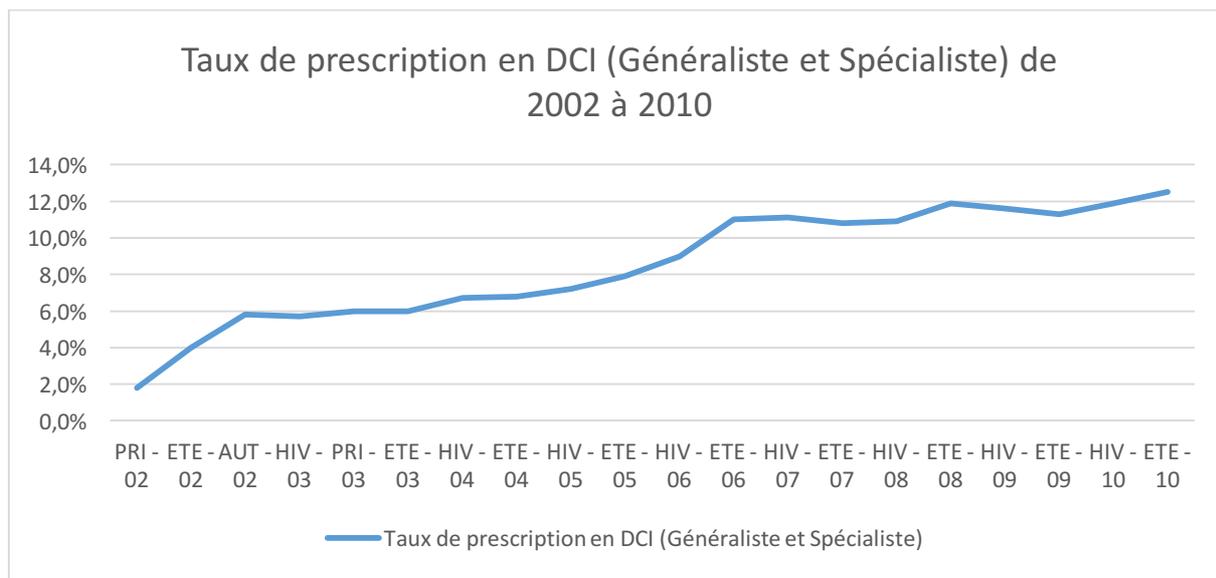


Figure 14 : Evolution du taux de prescription en DCI depuis la mise en application de l'accord des syndicats nationaux des médecins et de la CNAMTS(74), à partir de données IMS Health

Depuis l'instauration de cet accord, le taux de prescription en DCI a continué de croître, atteignant 12,5% en 2006. Cependant, l'objectif fixé à 25% de prescription en DCI est loin d'être atteint : depuis 2006 le taux de prescription en DCI stagnait entre 12-14%.

Face à cet échec, l'article 50 de la loi du 17 décembre 2008 de financement de la Sécurité Sociale pour 2009 (92), stipule qu'il devient obligatoire que toutes les prescriptions soient rédigées en DCI dès lors que la spécialité est inscrite au Répertoire des médicaments génériques. Malgré la mise en application de cette loi, le taux de prescription en DCI stagne aux alentours des 14% à l'été 2010.

Entre l'été 2010 et mars 2014, une nette amélioration est observée dans le nombre de rédactions de prescriptions en DCI. Celles-ci ont doublé en l'espace de quatre ans, passant de moins de 14% à l'été 2010 à 31% en Juin 2014, et ce seulement en tenant compte des prescriptions en DCI seules.

En juin 2014 si on cumule les prescriptions en DCI seule, et celles en DCI associée au nom de marque, le taux observé est de 76%, *figure 15*.

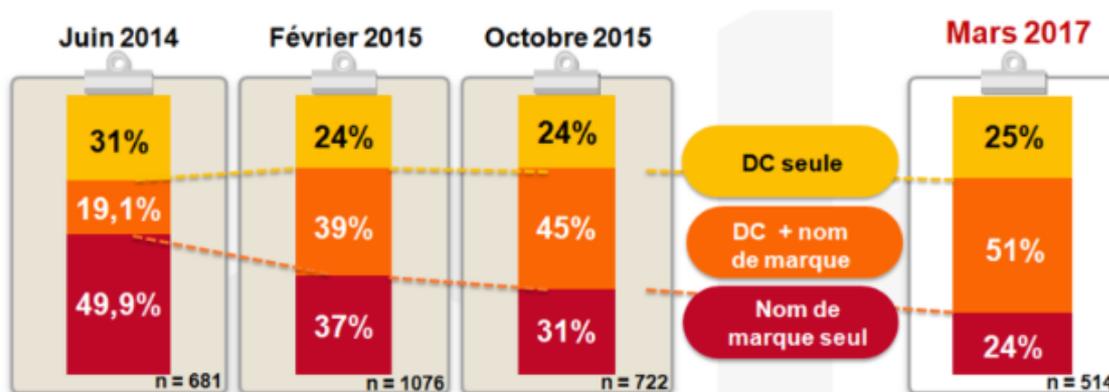


Figure 15 : Médecins généralistes interrogés sur leur pratique de rédaction prescription entre juin 2014 et mars 2017 (93)

Le 29 janvier 2011, la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, fixe le 1<sup>er</sup> janvier 2015 comme date à laquelle la prescription en DCI sera obligatoire (94).

L'article 19 précise, qu'il puisse figurer sur la prescription le nom de marque en plus de la DCI du médicament.

La présence du nom de marque seul sera alors interdite : « *la prescription d'une spécialité pharmaceutique mentionne ses principes actifs, désignés par leur dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé ou, à défaut, leur dénomination dans la pharmacopée européenne ou française. En l'absence de telles dénominations, elle mentionne leur dénomination commune usuelle. Elle peut également mentionner la dénomination de fantaisie de la spécialité* ».

Les médecins de ville et des hôpitaux ont alors l'obligation de prescrire tous les médicaments en DCI, y compris ceux n'étant pas inscrits au Répertoire des médicaments génériques.

### 3.1.2. Au Royaume-Uni

#### 3.1.2.1. *Un prix libre et des mesures pour promouvoir les médicaments génériques.*

Au Royaume-Uni, le marché du médicament générique est fortement développé. Il s'agit du deuxième marché mondial, derrière les Etats-Unis.

A l'inverse de la France, outre-Manche le prix du médicament est libre. Les autorités britanniques n'interviennent donc pas dans la fixation des prix. Tout laboratoire génériqueur est libre de définir son prix, dans la mesure où il ne dépasse pas le prix du médicament princeps à l'expiration de son brevet. Dans les faits, celui-ci reste en général inférieur de 75% du prix du médicament de référence.

Le tarif de remboursement reste cependant fixé par les autorités.

Ce système se base sur la concurrence entre les différents fabricants de médicaments génériques. Pour une même molécule, les différents laboratoires vont chercher à avoir le prix le plus bas afin de pouvoir être attractif pour le pharmacien qui achète.

Le pharmacien joue un rôle important dans ce système, il est chargé de négocier les prix les plus bas avec les laboratoires, voir ci-dessous [3.1.2.2.](#)

Pour favoriser le développement des médicaments génériques, plusieurs mesures incitatives ont été prises :

- Tout au long de leurs études, les étudiants britanniques en médecine sont formés à prescrire en DCI. Grâce à cela on observe en 2008 un taux de prescription en DCI de 82% en Angleterre (95).
- Depuis 1997 les Autorités britanniques allouent une enveloppe budgétaire aux prescripteurs s'ils prescrivent suffisamment en DCI.

#### 3.1.2.2. *Le rôle du pharmacien*

Les prix étant libres, le pharmacien est à la manœuvre pour faire baisser le prix des médicaments génériques :

Les tarifs de remboursement des médicaments sont réglementés et fixés par le *National Health Service* (NHS). Ils sont recensés dans un ouvrage : le « Drug Tariff ». Ce tarif de remboursement est

défini en prenant en compte les prix moyens du marché constatés rétrospectivement et d'une marge retenue pour le pharmacien.

Le pharmacien a donc intérêt à négocier le plus possible avec les laboratoires pour obtenir le prix le plus faible possible, pour obtenir la meilleure marge possible. Or comme le tarif de remboursement est rétrospectif, celui-ci va diminuer au cours du temps grâce aux prix diminués obtenus par les pharmaciens. Ceci incite les pharmaciens à négocier de nouvelles remises auprès des fabricants.

Ce système permet aux britanniques d'avoir un prix pour les médicaments génériques parmi les plus faibles au monde (96).

Les pharmaciens britanniques n'ont pas de droit de substitution : quand la prescription est rédigée en nom de marque, ils ne peuvent donner de médicament générique. Lorsque la prescription est en DCI ils choisissent librement le laboratoire génériqueur.

Il est donc impératif que les prescriptions soient rédigées en DCI pour que le taux de médicaments génériques soit important. Cela explique les démarches des Autorités britanniques pour inciter le prescripteur à prescrire en DCI, ce dernier étant le seul décisionnaire de la substitution. Il est à retenir que la formation à l'utilisation en DCI, permet d'obtenir un taux de substitution relativement élevé.

### 3.1.2.3. *Le système de santé et de protection sociale*

Le système de santé et de protection sociale au Royaume-Uni diffère du modèle Français. Appelé le *National Health Service*, il est spécifique à chacun des pays du Royaume-Uni.

Il existe un système de tiers payant, pour la consultation de professionnels de santé et de centres hospitaliers. Il y a cependant des exceptions : le tiers payant n'est pas pratiqué pour les soins dentaires, la consultation chez des spécialistes et pour les médicaments.

Dans le cas de l'Angleterre, les patients doivent payer un forfait pour récupérer leurs traitements en pharmacie : depuis le 1<sup>er</sup> Avril 2016, il faut payer £ 8.40 pour chaque médicament inscrit sur la prescription.

Les enfants de moins de 16 ans, les étudiants à temps plein de 16 à 19 ans, les femmes enceintes, les hommes à partir de 65 ans, les femmes à partir de 60 ans, et les mères d'enfants de

moins d'un an ne sont pas soumis à ce forfait. La prise en charge est alors totale pour eux. De même, les médicaments dispensés à l'hôpital sont totalement pris en charge par le NHS.

Pour les personnes ayant besoin de médicament de façon régulière/mensuelle, il existe un système permettant d'éviter de payer le forfait à chaque visite en pharmacie. Il s'agit du « *Prescription prepayment certificates* » (PPC), qui consiste à payer un forfait pour trois mois de £ 29.10, ou un forfait annuel de £ 104 pour couvrir l'ensemble des médicaments achetés durant la période de chaque forfait. Pour bénéficier du PPC, il faut faire une demande sur le site dédié du NHS en remplissant un formulaire.

Le coût pour le patient est donc identique, que le médicament soit un générique ou non. La [figure 16](#) résume le système de régulation des prix en Angleterre.

### La mise en concurrence par les pharmaciens en Angleterre

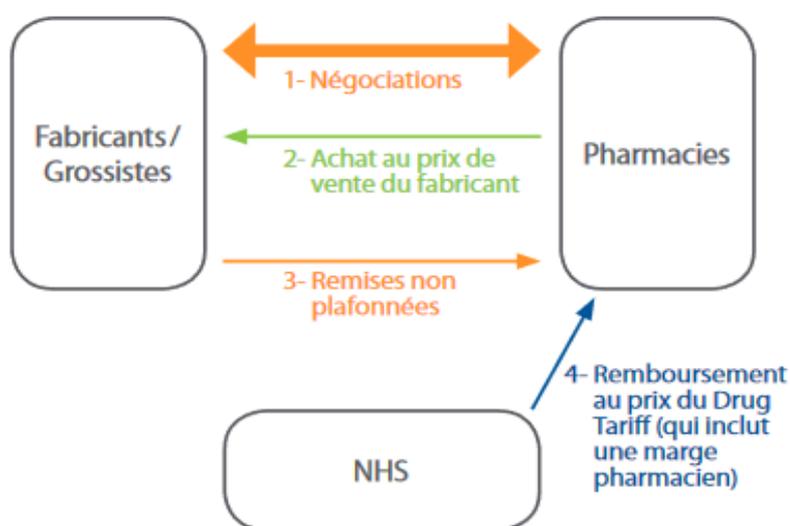


Figure 16 : Récapitulatif de la politique tarifaire des médicaments génériques en Angleterre(89)

### 3.1.3. En Allemagne

#### 3.1.3.1. *Un prix libre mais un remboursement plafonné*

L'Allemagne occupe la 3<sup>e</sup> position sur le marché mondial du médicament générique. Le prix du médicament générique y est libre, le système d'assurance maladie allemand n'intervient pas dans la fixation du prix de vente.

Cependant le tarif de remboursement d'un médicament, appelé « Festbretäge : tarif de référence », est plafonné.

Il y a alors fixation d'un prix de référence pour une classe thérapeutique donnée ou « groupes de médicaments ».

Les laboratoires peuvent alors aligner le prix de vente sur ce tarif de référence, correspondant au seuil maximal de remboursement. S'ils définissent un prix de vente plus élevé que ce seuil, ce sera alors au patient de payer la différence. En général, les prix de vente des fabricants se situent bien en dessous des prix maximums remboursés(89).

Il existe 3 groupes de médicaments, auquel vont correspondre des tarifs différents :

- Groupe 1 : Ce tarif de référence est identique pour les médicaments qui ont le même principe actif, ainsi qu'un mode d'action et une biodisponibilité comparable, lorsqu'ils ne sont plus protégés par un brevet. Il correspond au tarif de remboursement des médicaments génériques.
- Groupe 2 : le tarif s'applique pour les équivalents thérapeutiques dont les molécules sont chimiquement proches. Citons l'exemple de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons, IPP, qui appartiennent à la même classe pharmacologique<sup>9</sup> : Oméprazole, Esoméprazole, Lansoprazole.
- Groupe 3 : il concerne les médicaments qui appartiennent à la même classe thérapeutique<sup>10</sup>. Il s'agit des médicaments ayant des effets thérapeutiques comparables en ayant des principes actifs différents. Exemple : pour prendre en charge les brûlures

---

<sup>9</sup> Classe pharmacologique : « désigne une des catégories de médicaments utilisées afin de classer un médicament selon son mécanisme d'action ». Par exemple la classe pharmacologique des inhibiteurs de la pompe à proton, IPP ou la classe pharmacologique des inhibiteur de l'enzyme de conversion, IEC

<sup>10</sup> Classe thérapeutique : « désigne une des catégories de médicaments utilisées afin de classer un médicament selon son indication thérapeutique ». L'activité pharmacologique est jugée comparable même si les principes actifs sont différents. Par exemple la classe thérapeutique des traitements antihypertenseurs contient entre autres deux classes pharmacologiques : IEC et ARAII.

d'estomac, il existe entre autres les IPP, et les antihistaminiques H<sub>2</sub> qui répondent à la définition du niveau 3 du tarif de référence

L'Association Fédérale des Caisses d'Assurance Maladie, identifie une présentation dite standard correspondant au médicament princeps ou générique le plus vendu. A partir de ce médicament, un prix médian est calculé pour déterminer le tarif de remboursement pour chacun des 3 niveaux.

Depuis les années 2000, les caisses d'assurance maladie allemandes négocient des contrats de remise avec les laboratoires génériques, grâce à un système d'appels d'offre à l'échelle européenne, représentant plus de 60% du marché générique. Depuis 2007, le pharmacien est tenu de délivrer le produit faisant l'objet d'une remise.

Lors de la rédaction des prescriptions, les médecins ont l'obligation d'avertir les patients lorsqu'ils prescrivent un médicament dont le prix est supérieur au tarif standard.

Le système d'Assurance Maladie Allemand, incite les prescripteurs à prescrire le médicament le moins cher, afin d'éviter au patient d'avoir un reste à charge.

Il existe un système de bonus et de malus pour les prescripteurs allemands. Instauré en 2006, il met à disposition des prescripteurs un référentiel indiquant les médicaments utilisables pour traiter une pathologie donnée. Un coût moyen est indiqué par groupe de médicament, et s'il y a dépassement de ce coût moyen, alors le médecin est sanctionné financièrement. A l'inverse, un bonus est mis en place quand les prescriptions du médecin ont un coût inférieur à la moyenne.

#### *3.1.3.2. Le pharmacien*

En Allemagne, le pharmacien bénéficie depuis 2002, d'un droit de substitution au même titre que le pharmacien français.

Dans son exercice quotidien, il doit délivrer le produit faisant l'objet d'une remise, sauf mention expresse du prescripteur, ou s'il juge que la spécialité ne doit pas être substituée pour raisons thérapeutiques, ou encore en cas de non disponibilité du produit. Malgré cette obligation pour le pharmacien, le patient possède le droit de refuser la substitution, auquel cas, le surcoût sera à sa charge.

Le tarif de remboursement est ainsi fixé au prix de vente du fabricant pour le médicament faisant l'objet d'une remise. Les autres produits sont soumis à un plafond de remboursement qui correspond au prix de référence fixé pour un groupe thérapeutique de produits.

Les pharmaciens achètent les médicaments génériques directement auprès des fabricants et sont remboursés par les caisses d'assurance maladie sur la base des prix de vente des fabricants. Le pharmacien perçoit une somme fixe de 8,35€ par ordonnance, auquel viennent s'ajouter une marge proportionnelle au prix fabricant de 3% (97).

Les remises attribuées aux caisses et compagnies d'assurance de santé sont directement réglées entre les fabricants et les assureurs de santé.

La réussite de l'Allemagne réside dans la mise en place de tarifs de référence servant au remboursement, accouplée à des enveloppes limitatives de prescription pour les médecins et une libre fixation des prix du médicament favorisant la concurrence entre les laboratoires.

### 3.1.3.3. Le système de santé et de protection sociale

La population allemande bénéficie dans 90% des cas du système d'assurance maladie obligatoire. Seul 10% de la population bénéficie d'un système d'assurance privée, où l'admission dépend d'un revenu minimum.

Ces deux entités négocient des remises auprès des fabricants de génériques par le biais d'appels d'offre. Ces négociations ont pour finalité de permettre aux pharmaciens d'acheter les médicaments à un prix remisé (98). La *figure 17* montre les liens des 3 acteurs du système allemand qui permettent de réguler le prix du médicament générique en Allemagne.

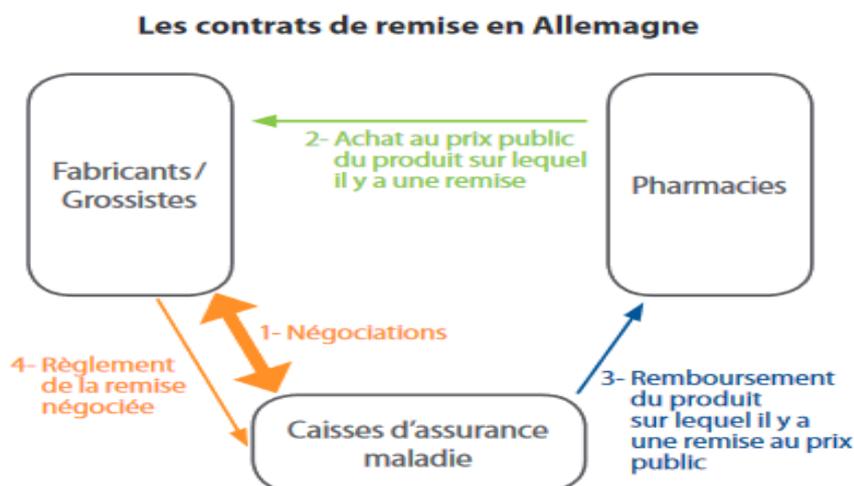


Figure 17 : Récapitulatif de la politique tarifaire des médicaments génériques en Allemagne (89)

### 3.1.4. Aux Etats Unis

#### 3.1.4.1. *Un prix libre régulé par les lois du marché*

Les Etats-Unis représentent le 1<sup>er</sup> marché mondial des médicaments génériques en volume. En 2011, 75% des prescriptions dispensées contenaient des médicaments génériques. Dans la cas où une spécialité princeps substituable était prescrite, son équivalent générique était dispensé dans 94% des cas (87).

Aux Etats Unis, il n'y a pas de système d'assurance maladie obligatoire et aucune réglementation n'encadre le prix des médicaments. Les laboratoires fabricants fixent librement les prix de vente des médicaments. Il en résulte que les prix moyens sont deux fois et demi supérieurs à ceux pouvant être observés dans d'autres pays industrialisés comme ceux d'Europe.

Citons Meredith Rosenthal professeur d'économie de la santé à Harvard : « *Les prix ne reposent ni sur les investissements de recherche, ni sur les coûts de production, ni même sur l'efficacité des produits mais sur ce que les patients et les assurances seront prêts à payer pour l'avoir dans une logique de rentabilité maximum* ».

Les marchés et les prix sont alors régis par les lois de l'offre et de la demande.

On observe en 2017 des prix pour les médicaments génériques inférieurs de 85% par rapport aux prix des médicaments princeps(13). Il apparait alors que les médicaments génériques sont particulièrement intéressants pour les consommateurs et les assurances santé, tout en améliorant l'accessibilité aux traitements pour les patients.

#### 3.1.4.2. *Le pharmacien*

Le pharmacien possède un droit de substitution depuis 1978.

#### 3.1.4.3. *Le système de santé et de protection sociale*

Il existe un système d'assurance santé public géré par le gouvernement, mais il ne concerne qu'une faible partie de la population. Ce dernier s'adresse uniquement aux sujets âgés (ayant plus de 65 ans) ou handicapés : le système *Medicare*, et aux sujets les plus démunis : le système *Medicaid*.

La grande majorité des patients doivent avoir recours à des assurances privées pour être couverts en cas de problèmes de santé. Elles sont proposées par les employeurs mais restent facultatives. Ce système a un coût important pour les patients.

Les systèmes d'assurance maladie *Medicaid* et *Medicare* ne prennent pas en charge la totalité des frais de santé. Une partie des frais restera alors à charge des personnes qui en bénéficient, sauf s'ils souscrivent à une assurance privée complémentaire.

Pour les personnes ayant souscrit à une assurance privée, la prise en charge sera en fonction du contrat souscrit.

Les assurances privées développent des réseaux de soins ayant des tarifs négociés au sein desquels les patients sont orientés.

### 3.1.5. Récapitulatif

Il ressort donc trois types de systèmes de régulation de prix des médicaments génériques :

- Les prix administrés : le prix du médicament générique dépend du prix du médicament princeps, auquel une décote est appliquée. C'est le cas en France.
  
- Les prix négociés par le pharmacien acheteur : les laboratoires sont mis en concurrence par le pharmacien pour obtenir le prix le plus avantageux. Les économies réalisées sont ensuite partagées entre le pharmacien et le système de protection sociale. C'est le cas en Angleterre.
  
- Les prix négociés par le système d'assurance maladie : les caisses d'assurance maladie réalisent des appels d'offre auprès des fabricants pour obtenir des prix avantageux. C'est le cas de l'Allemagne.

			
Générique = même composition qualitative et quantitative en PA, même forme pharmaceutique.	Générique = même composition qualitative et quantitative en PA, même forme pharmaceutique.	Générique = même PA, même forme pharmaceutique, même type de libération. Le fabricant est capable de reproduire chaque étape de la production.	Générique = même PA, en quantité. Egalité des propriétés : sécurité, qualité, efficacité et traiter la même pathologie que le princeps.
Obligation de bioéquivalence	Obligation de bioéquivalence	"Pharmaceutiquement équivalent"	Obligation de bioéquivalence
Prix Réglementés	Prix libre	Prix libre	Prix libre, mais plafonnés par le prix du princeps à l'expiration du brevet
Les industries pharmaceutiques et le CEPS fixent le tarif de remboursement	Tarifs de remboursement réglementés selon prix de références ou selon contrat de remises	Les industries pharmaceutiques fixent le prix de vente des médicaments génériques : 80 à 85% moins cher que les spécialités princeps	Tarifs de remboursement réglementés par le <i>Drug Tariff</i>
Régime obligatoire (RO) + Régime complémentaire (RC) prennent en charge le remboursement du médicament	Régime obligatoire + Régime complémentaire fixent le Tarif de Référence qui est le montant maximal remboursé	ø d'Assurance Maladie publique (sauf Medicare-Medicaid)	Médecins sont formés pour prescrire en DCI. Avec avantages financiers si les objectifs de prescription en DCI sont respectés.
Valorisation du tarif de la consultation médicale pour inciter les prescripteurs à prescrire en DCI	Bonus/malus financier par rapport au taux de prescription en DCI pour les médecins	L'incitation à l'utilisation des médicaments génériques, se résume au coût du traitement pour le patient et les assurances privées	
Droit de substitution	Droit de substitution	Droit de substitution	ø de droit de substitution

Figure 18 : Comparaison des différents systèmes de régulation des prix et de santé

### 3.2. L'impact des médicaments génériques au niveau économique

En 2016, le marché mondial du médicament était évalué à 941 milliards de dollars de chiffre d'affaire (99). Des prévisions estiment une augmentation de la valeur du marché mondial au-delà de 1400 Milliards de dollars à l'horizon 2020.

Toutefois, cette augmentation en valeur du marché masque les économies réalisées grâce aux médicaments génériques. Sans cela, le coût global des médicaments serait insoutenable pour les systèmes de santé et ne permettrait pas le remboursement de nouvelles molécules, dont les coûts s'envolent.

#### 3.2.1. A l'échelle européenne

Grâce à leurs coûts souvent inférieurs, on observe que les médicaments génériques ont produit, selon les pays, trois principaux effets en fonction de l'évolution de leurs volumes de vente, entre 2005 et 2014, [tableau 22](#) (100) :

- Soit une diminution du coût global des traitements, lorsque l'impact de la diminution des coûts est supérieur à l'augmentation du marché en volume.
- Soit une stabilisation du coût des traitements, lorsque l'impact de la diminution des coûts est égal à l'augmentation du marché en volume.
- Soit ils favorisent l'accès aux traitements, lorsque la diminution des coûts permet une augmentation du marché en volume

Ainsi en Europe entre 2005 et 2014, grâce aux économies réalisées par les médicaments génériques, le nombre de patients traités a été doublé, en maintenant des coûts identiques (101).

Pays	Evolution des Prix (€/jour de traitement)	Evolution du Volume des médicaments Génériques (jour de traitement <i>per capita</i> )	Coût global des traitements
Allemagne	-62%	153%	-7%
Royaume Uni	-64%	143%	-13%
France	-51%	40%	-31%
Italie	-53%	121%	-9%
Irlande	-59%	148%	-9%
Suède	-69%	108%	-40%
Espagne	-50%	109%	0%
Rép. Tchèque	-53%	132%	2%
Autriche	-49%	133%	14%
Slovénie	-69%	152%	-30%
Pologne	-51%	192%	33%
Slovaquie	-63%	207%	9%

**Le coût pour les systèmes de santé a diminué** : L'impact de la baisse du coût des traitements est supérieur à l'augmentation du volume des ventes de médicaments génériques

**Le coût pour les systèmes de santé s'est stabilisé** : la diminution du coût compense une augmentation de volume

**Amélioration de l'accès aux traitements** par une diminution des coûts qui permet l'augmentation des volumes

Tableau 22: Evolution des Prix, Volume et Coût des traitements entre 2005 et 2014, établie pour les 6 principales aires thérapeutiques (ARAI, antiépileptiques, antipsychotiques, IPP, anti-cholestérol, antidiabétique oraux)

### 3.2.1. En France

#### 3.2.2.1 Les enjeux du médicament générique en France

Il est possible de citer deux enjeux majeurs liés à l'utilisation des médicaments génériques en France :

- Enjeux pour la société : les dépenses de santé augmentent de plus en plus rapidement et coûtent de plus en plus cher. Les médicaments génériques permettent de limiter l'inflation des dépenses de santé. Ainsi, on estime qu'en France, 1,5 milliards d'euros ont été économisés grâce à l'utilisation des médicaments génériques en 2017 (102).

Depuis l'année 2000, les médicaments génériques ont permis d'économiser 19,4 milliards d'euros pour l'assurance maladie (103).

- Enjeux pour la croissance et l'emploi : en France, l'industrie du médicament permet d'employer directement 98 810 personnes en 2015 (104). De plus 55% des médicaments génériques commercialisés sur le territoire français sont fabriqués en France (105).

### 3.2.2.2. *Le marché du générique en France*

En 2002 les spécialités génériques ne représentaient que 8% du marché total des médicaments remboursables en termes de volume, ce qui représente moins d'une boîte sur dix.

Selon le GEmME<sup>11</sup>, en 2015 le marché des médicaments remboursables représente 2494 millions de boîtes, dont 1099 millions appartiennent au Répertoire des médicaments génériques, ce qui représente 43 % du marché des médicaments remboursables. Parmi ces 1099 millions de boîtes du Répertoire, 843 millions sont des médicaments génériques.

Au regard de ces chiffres, on remarque que 57%, des médicaments prescrits ne font pas partie du Répertoire des médicaments génériques.

De plus, quand une prescription contient des médicaments inscrits au Répertoire, les médicaments génériques ne sont pas dispensés dans 22% des cas. Ceci peut être dû à une mention « non substituable » du médecin, un refus de substitution du patient ou une non substitution de la part du pharmacien.

Au final, les médicaments génériques représentent 77,6 % du Répertoire et 33,6 % du marché total des médicaments remboursables en volume, ce qui représente une boîte sur trois parmi les 2494 millions de boîtes de médicaments remboursables écoulées sur l'année 2015 (106), *figure 19*.

---

*N.B. : les chiffres évoqués à propos de la part de médicaments génériques, sont comparés à la totalité du Répertoire et du marché pharmaceutique remboursable en France sauf quand cela est précisé. Certaines valeurs données sont comparées aux valeurs ne contenant que les 27 molécules incluses dans la ROSP 2017, voir [Annexe 6.2](#).*

<sup>11</sup> GEmME : Association composée de plusieurs laboratoires génériques français, GEmME est l'acronyme de « GENérique même MEDicament ». Elle se compose des laboratoires : Accord®, Arrow®, Biogaran®, Cristers®, Delpharm®, H2/Pharma®, Helm®, Macors®, Medipha Santé®, Medis®, Mylan®, Sandoz®, Ranbaxy®, Groupe Synerlab®, Substipharm®, Venipharm®, Teva®, Zydus®, Zentiva®

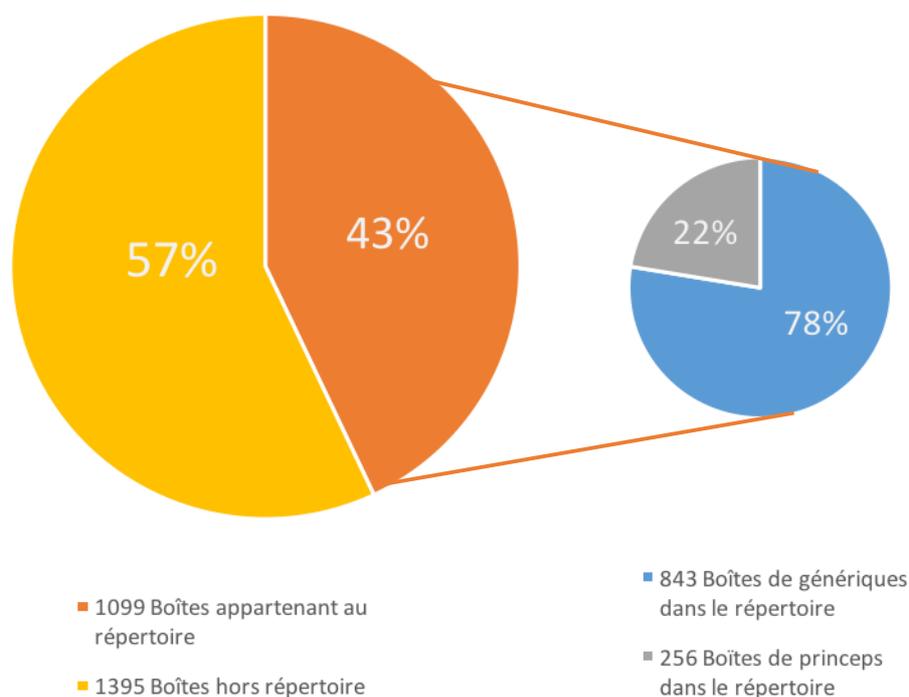


Figure 19 : Répartition du Marché du Médicament remboursable en France 2015 – Gers Mars 2015

Au cours de ces quinze dernières années un doublement des volumes d'utilisation des médicaments génériques dans la part des médicaments remboursables est constaté, [figures 20 & 21](#).

Entre 2002 et 2003 les médicaments génériques ont connus une forte croissance qui s'explique en partie par la politique du médicament de l'époque ayant pour but de favoriser le développement de la substitution : en 2002, des accords qui obligent les médecins à rédiger 25 % de leurs prescriptions en DCI sont signés entre les différents syndicats de médecins avec la CNAMTS. Le TFR est ensuite établi en 2003.

En 2006 les premiers accords entre les pharmaciens et l'UNCAM sont signés qui fixent un objectif de substitution à 70%, il faudra attendre 2008 pour constater une augmentation du volume des génériques dans la part des médicaments remboursables.

En 2012, le dispositif « tiers payant contre générique » relance une nouvelle fois la croissance du volume des médicaments génériques dans la part des médicaments remboursables [figures 20 & 21](#).

Malgré ces évolutions favorables, le marché du médicament générique peine à maintenir son développement : entre 2012 et 2016, on observe une stagnation du marché du médicament générique. Puis, à partir de 2016 on assiste à une diminution du marché en volume et en valeur.

En 2017 le marché du médicament générique représente 36,2% du marché du médicament remboursable et accuse un recul de -2,6% en volume, et de -3,9% en valeur dans la répartition du marché pharmaceutique remboursable, en comparaison à l'année 2016 (107).

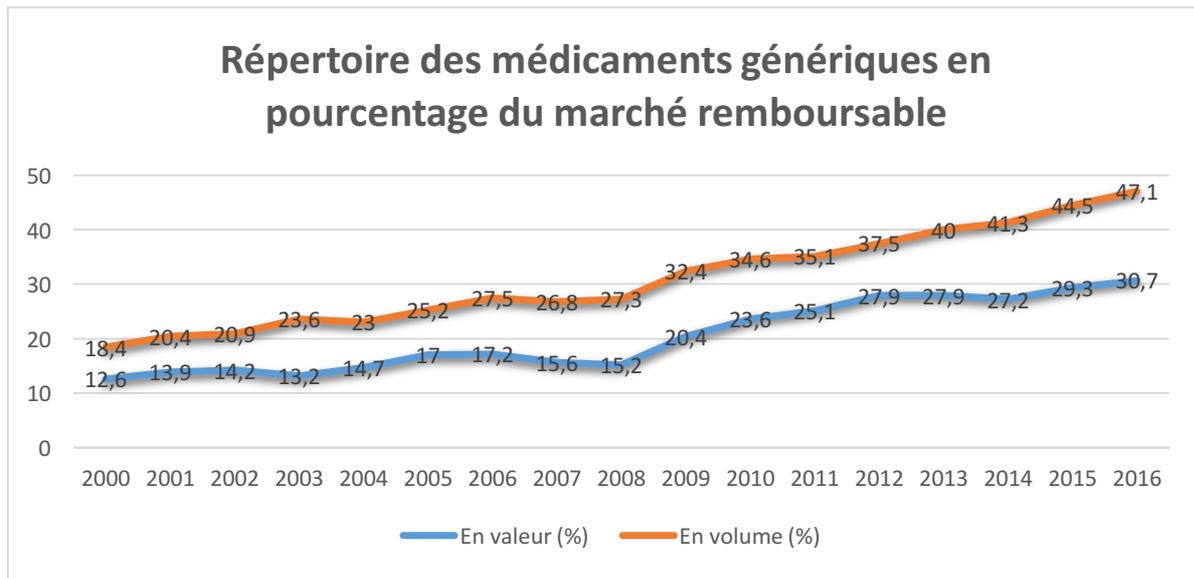


Figure 20 : Evolution du marché des médicaments génériques en France – Répertoire des médicaments génériques en pourcentage du marché remboursable (données LEEM - Bilan Economique 2017(103) )

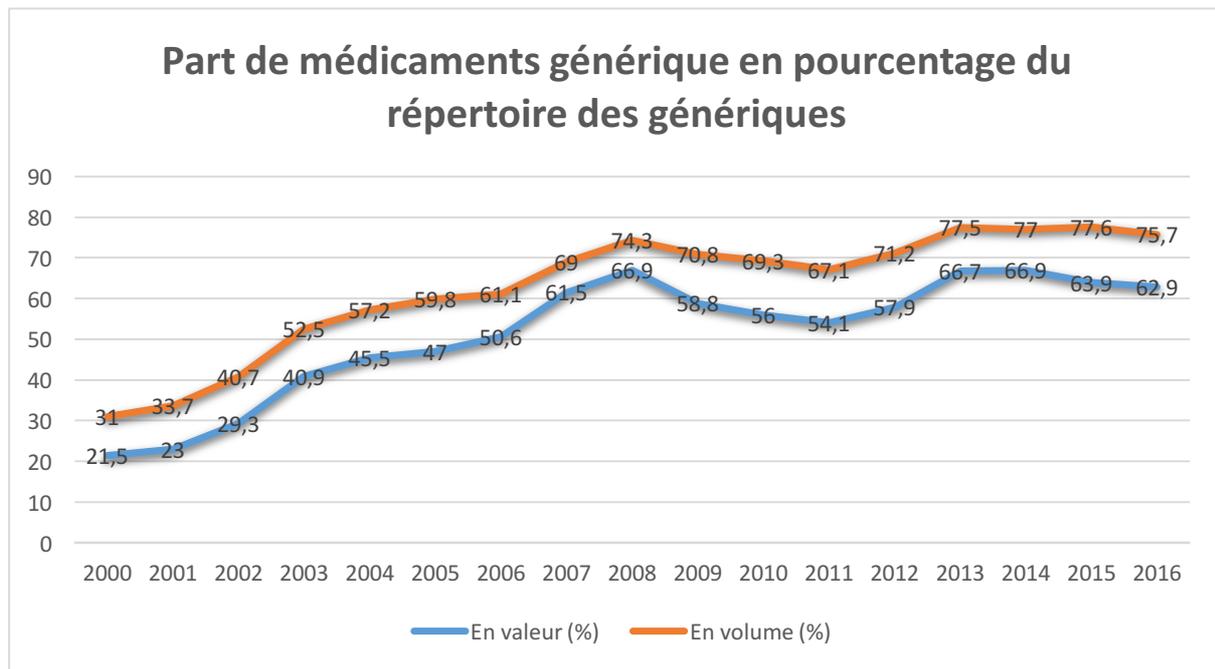


Figure 21 : Evolution du marché des médicaments génériques en France – Part de médicaments génériques en pourcentage du Répertoire des génériques (données LEEM – Bilan Economique 2017(103))

### 3.2.3. Comparaison des marchés des médicaments génériques : Allemagne, France, Royaume Uni et USA

En 2015, au Royaume-Uni, en Allemagne et aux USA, les médicaments génériques constituent la majorité du marché des médicaments remboursables. Ils représentent respectivement 78%, 84% et 86% de ces marchés en termes de volume. En revanche la France se démarque par un taux beaucoup plus faible de 30%, voir [figure 22](#).

Toutefois, chez nos voisins britanniques et allemands, ainsi qu'aux USA, il n'existe pas de système de Répertoire génériques comme en France.

De ce fait, pour la France, il semble pertinent de rapporter le volume de médicaments génériques par rapport au Répertoire et non au marché du médicament remboursable dans son intégralité. Dans ce contexte, la part des médicaments génériques était de 77,6% en 2015, et 80,7% pour l'année 2017. Ces chiffres se rapprochent alors des valeurs obtenues dans les trois autres pays étudiés (107)(108)(109)(110).

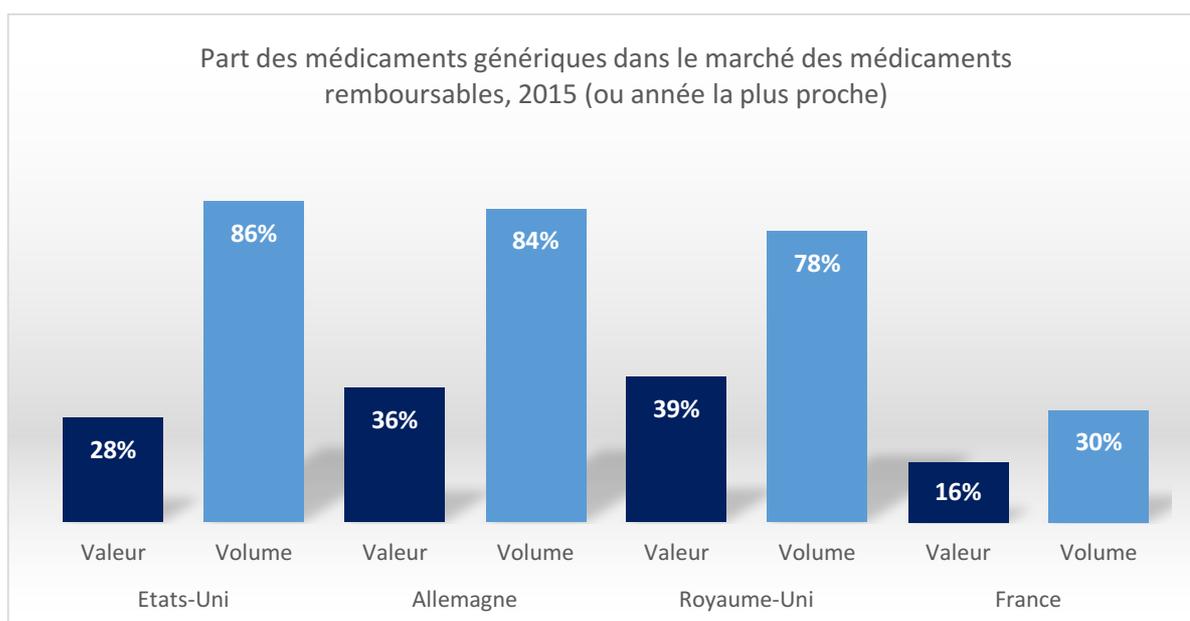


Figure 22 : Part des médicaments génériques dans le marché des médicaments remboursables en 2015 (108)(109)(110)

Pour le marché des Etats-Unis, la part des médicaments génériques culmine à près de 86% en volume, ce qui ne représente que 28% de la valeur du marché des médicaments remboursable (108)(111). Ceci démontre que malgré leurs volumes très importants, leurs coûts ne pèsent que peu en comparaison de celui des autres médicaments.

A titre indicatif, une prescription composée de médicaments princeps coûte \$307,86 en moyenne, contre 26,27\$ lorsque cette même prescription est délivrée avec des médicaments

génériques. Or, nous avons vu précédemment que les USA ne disposent pas d'assurance santé obligatoire et que les traitements restent souvent à la charge du patient aux USA. Celui-ci va donc trouver un intérêt financier non négligeable à accepter la substitution, tout comme les assurances privées, ce qui explique la part de marché très importante du médicament générique aux USA.

En comparaison, la France possède un système de santé performant et reste le seul de ces pays où le prix des médicaments remboursables n'est pas libre. Le coût inférieur des médicaments génériques va donc avoir un impact moins important pour les patients, ce qui peut en partie expliquer les chiffres inférieurs obtenus dans notre pays.

La *figure 23*, met en avant les parts de marché des statines dans trois pays : la France, l'Allemagne et le Royaume Uni en 2012. Cette figure démontre le fait déjà évoqué, qu'en France une majorité de prescriptions concernent des médicaments n'étant pas inscrits au Répertoire et souvent plus récents.

Cette année-là, rosuvastatine et atorvastatine sont deux molécules qui n'ont pas de médicaments génériques commercialisés, un brevet d'exclusivité étant toujours en cours. Il est possible d'observer qu'en France ces deux spécialités représentent la majorité des prescriptions de cette classe de médicaments. En revanche chez nos voisins, les parts de marché de ces molécules sont beaucoup plus faibles et ne dépassent pas 4% pour rosuvastatine.

A l'inverse, les molécules plus anciennes qui disposent de médicaments génériques, comme simvastatine, sont largement prescrites. Ainsi la part de marché de cette molécule est majoritaire au Royaume Uni et en Allemagne avec respectivement 68,5% et 82,5% tandis qu'en France elle ne représente que 16,4%.

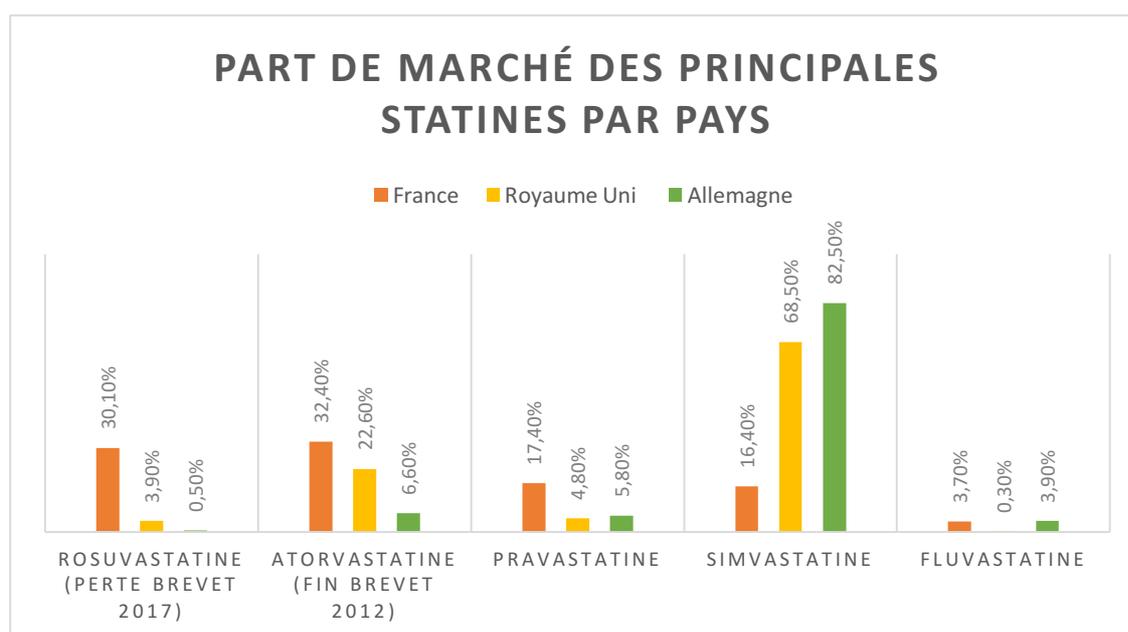


Figure 23 : Part de marché des principales statines par pays en 2012- Source IMS Health 2012

Il s'agit là d'un exemple appuyé pour les statines, mais la tendance reste similaire pour d'autres classes pharmacologiques. Les recommandations françaises ont tendance à ne pas restreindre l'utilisation de molécules innovantes par rapport à nos voisins qui vont plutôt privilégier les molécules anciennes ayant fait leurs preuves et qui disposent de médicaments génériques. Cette pratique apparaît comme l'un des principaux freins au plein développement du médicament générique en France.

*NB* : En 2012, il s'agissait d'une année de transition pour l'Atorvastatine, car le princeps Tahor® du laboratoire PFIZER® perdait son brevet et la molécule tombait dans le domaine public.

#### 3.2.4. Pistes de réflexions pour développer le marché du générique en France.

Dans tous les pays évoqués précédemment, les médicaments génériques disposent de parts de marché plus importantes en comparaison à la France. Plusieurs facteurs expliquent en partie ces résultats.

Nous voyons que leurs différents systèmes de santé et de régulation des prix influent sur leurs taux de substitution. Les pratiques de prescription au sein de ces pays semblent permettre une plus large utilisation du médicament générique.

Il est primordial de poursuivre les efforts en matière de prescription en DCI, l'exemple Britannique montre des résultats probants.

On remarque qu'en France, une part importante des médicaments restent prescrits en dehors du Répertoire. Ainsi, certaines politiques d'incitation à la prescription des molécules les moins onéreuses, comme en Allemagne, peuvent être une solution au manque de prescription au sein du Répertoire.

On peut également penser que le Répertoire national des médicaments génériques reste trop restreint en France en comparaison à d'autres pays. On peut penser aux USA, où tout médicament qui n'est plus protégé par un brevet dispose d'un médicament générique sur le marché. L'élargissement du Répertoire permettrait d'augmenter la part des médicaments génériques.

Pour permettre le développement du marché du médicament générique, le pharmacien n'est pas en reste et doit employer son droit de substitution afin de respecter les objectifs de substitution.

Afin de poursuivre le développement du médicament générique, une implication de tous les acteurs est aujourd'hui nécessaire.

En France le développement du marché du médicament générique a longtemps essentiellement concerné le seul pharmacien.

Depuis 2015 les médecins sont aussi fortement impliqués, tout comme les patients qui sont sollicités et doivent avancer les frais de santé en cas de refus de médicaments génériques.

Les autorités sanitaires s'emploient également à promouvoir les médicaments génériques. Le ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des droits des femmes a mis en place en mars 2015 un plan national d'action de promotion des médicaments génériques.

Ce plan prévoit des actions auprès des prescripteurs ainsi qu'une campagne de communication nationale à destination du grand public et des professionnels de santé, déployée fin 2016 : « Être générique ça se mérite ». Ceci dans le but de renforcer la confiance envers les génériques.

## 4. Discussion

### 4.1. Perception des médicaments génériques

Depuis son introduction en France, la politique de substitution par les médicaments génériques s'est accompagnée de multiples critiques et méfiances émanant aussi bien des patients que de certains professionnels de santé qui s'opposent au droit de substitution du pharmacie.

Parmi ces critiques, il est possible de citer les idées selon lesquelles le médicament générique est un médicament « low-cost » favorisant les bas coûts au détriment de la sécurité et de la qualité. Certains estiment qu'il s'agit d'un « médicament falsifié », pourvoyeur d'effets indésirables plus nombreux par rapport aux spécialités princeps.

Ce scepticisme est également alimenté par le manque de confiance envers les fabricants étrangers.

Il apparaît important de ne pas sous-estimer la crainte des patients relative aux médicaments génériques. En effet, cette appréhension est associée à un risque de survenue d'effets indésirables plus importants, l'effet nocébo, ainsi qu'à une plus faible observance de la part des patients (112).

#### 4.1.1. Dans le monde en général : Lecture d'une méta-analyse récente

Une méta-analyse publiée en 2015 étudie plusieurs articles parus entre 1987 et 2015 dans 27 pays (113). La méta-analyse s'intéresse à la perception qu'ont les médecins, les pharmaciens et les patients sur les médicaments génériques en fonction de 5 critères : leur efficacité, sécurité, qualité, effets indésirables et sur la substitution.

Les conclusions qui en sont issues sont les suivantes :

Une proportion non négligeable de médecins, de pharmaciens et de patients émettent des doutes sur l'**efficacité** des médicaments génériques : 35,6% de la population générale estime que les médicaments génériques sont moins efficaces que les spécialités princeps. Du côté des professionnels de santé, 28,6% des médecins et 23,6% des pharmaciens partagent cet avis.

En ce qui concerne **la qualité**, 25% des patients ont un avis négatif. Les médecins sont en proportion similaire avec 28%. Les pharmaciens paraissent les plus inquiets. Ils estiment à 33,4% que la qualité des médicaments génériques est inférieure à celle des spécialités princeps. Les pharmaciens qui sont les garants des médicaments, ont proportionnellement un avis plus négatif sur la qualité des médicaments génériques que les médecins et les patients.

Concernant la **sécurité** des médicaments génériques par rapport aux médicaments princeps, 17,9% des patients l'estiment inférieure. Les médecins et les pharmaciens ont un avis défavorable significativement plus important que celui de la population générale, respectivement à hauteur de 28,5% et de 25,4%.

Pour ce qui traite des **effets indésirables**, 18,8% de la population générale pense que les médicaments génériques en provoquent d'avantage que les spécialités princeps. Les médecins sont significativement les plus nombreux à penser cela, à hauteur de 24,4%. Tandis que seul 15,3% des pharmaciens partagent cette opinion.

Enfin, concernant la substitution, plus de 34% des patients y sont défavorables. Ce taux est significativement supérieur à celui des médecins, dont 24,1% s'y opposent. En revanche les pharmaciens y sont globalement plus favorables, avec seulement 11% d'avis négatifs.

#### *4.1.1.1. Perception des médicaments génériques au cours du temps*

Cette même méta-analyse étudie la corrélation entre les avis négatifs concernant les médicaments génériques et les années de parution des différentes études.

Les résultats ne montrent pas de corrélation entre les cinq aspects (efficacité, qualité, sécurité, effets indésirables et substitution) et les années de parutions des articles.

Cependant une autre méta-analyse (49) parue également en 2015, met en évidence que les avis des médecins, des pharmaciens et de la population générale à propos des médicaments génériques tendent à s'améliorer au fil du temps.

Il en ressort également que la plus grande méfiance vis-à-vis des médicaments génériques se situe dans le groupe des patients. Il semble également que les médecins les plus âgés ont tendance à en avoir une plus mauvaise opinion. Il est donc probable que la perception des médicaments génériques s'améliorera au cours du temps chez les praticiens.

Finalement les résultats laissent à penser que dans le monde, une part non négligeable, souvent entre 20 et 30 % des pharmaciens, médecins et patients, pensent que les médicaments génériques sont moins efficaces, moins sûrs, de qualité inférieure et pourvoyeurs de plus d'effets indésirables que les spécialités princeps.

Or, la mauvaise perception des médicaments génériques est un frein majeur à leur acceptabilité et au développement de leur utilisation. Cette image négative s'explique généralement par le fait que pour certaines personnes, un prix inférieur signifie un médicament de qualité moindre.

#### *4.1.1.2. Représentation des patients vis-à-vis des médicaments génériques : l'influence des professionnels de santé*

L'avis des professionnels de santé a une grande influence sur les patients. Les médecins et pharmaciens qui ont un avis défavorable sur les médicaments génériques sont un facteur important de la mauvaise opinion qu'a le grand public à leurs propos. En effet, un professionnel sceptique quant aux médicaments génériques risque de provoquer le même scepticisme chez ses patients.

Parfois les laboratoires de spécialités princeps ne sont pas étrangers aux réticences des professionnels de santé. On retiendra des cas de désinformations organisées par les laboratoires producteurs de médicaments princeps dans le but de discréditer les médicaments génériques pour éviter de voir les ventes de leurs princeps diminuer.

Ainsi, en 2013 le groupe Sanofi® a été condamné à une amende de 40 millions d'euros en France pour avoir dénigré les spécialités génériques de la molécule clopidogrel de son médicament princeps, le Plavix®. Ce dénigrement de la part de visiteurs médicaux avait pour but d'en décourager la substitution, en donnant de fausses informations, notamment auprès des prescripteurs.

#### *4.1.1.3. L'importance des politiques d'information et d'éducation sur les médicaments génériques*

L'éducation et l'information relatives aux médicaments génériques sont des facteurs clés de leur acceptation. Afin d'augmenter l'adhésion aux médicaments génériques, il est nécessaire de communiquer sur leur sécurité, leur efficacité et leur qualité, en ciblant le grand public comme les professionnels de santé.

Les politiques d'information de santé seules ne peuvent pas prétendre à la bonne compréhension des médicaments génériques. Plusieurs études (49) ont montré que lorsqu'un professionnel de santé dispense une brève explication au patient au sujet des médicaments génériques, cela augmente considérablement l'acceptabilité de ceux-ci.

Lors de la prescription ou la substitution, un médecin ou un pharmacien qui prend le temps d'expliquer ce qu'est un médicament générique facilitera l'adhésion du patient. Pour cela une argumentation solide en leur faveur est nécessaire.

Il est également noté dans cette méta-analyse (49), que les patients s'estiment pour une majorité (78%) bien renseignés sur les médicaments génériques.

Or dans cette même étude, il est demandé aux pharmaciens ce qu'ils pensent du niveau de compréhension des patients à propos des médicaments génériques : Dans 83% des cas, les pharmaciens perçoivent des problèmes de compréhension chez leurs patients. Cette étude met donc en évidence les divergences de point de vue.

Ainsi le scepticisme des patients à l'égard des médicaments génériques peut en partie s'expliquer par ce manque de connaissance dont ils n'ont pas forcément conscience, mais que les pharmaciens perçoivent. Il est donc clair, qu'une plus ample information du grand public est nécessaire. La campagne « être générique, ça se mérite » de 2016 va dans ce sens.

#### 4.1.2. En France :

En 2016, une enquête incluant 1000 personnes a été réalisée en France, par l'IPSOS pour le compte du LEEM (114).

Il en ressort que la confiance des Français envers le médicament en général, tend à se détériorer. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que de nombreuses affaires successives en rapport avec des laboratoires pharmaceutiques ont été mises en lumière ces dernières années (Médiator®, Depakine®, etc...).

Les participants devaient répondre à la question : « Pour chacun des types de médicaments suivants, lui faites-vous « tout à fait confiance », « plutôt confiance », « plutôt pas confiance » ou « pas du tout confiance » ?

Les médicaments sur prescription, sans prescription, remboursés ou non, les médicaments de marque ainsi que les vaccins, voient tous leur taux de réponse « tout à fait confiance » et « plutôt confiance » diminuer par rapport à 2015, [tableau 23](#).

Type de médicament	Confiance	Evolution / 2015	Tout à fait confiance	Evolution / 2015
Sur ordonnance	88%	-5%	22%	-5%
Sans ordonnance	70%	-3%	6%	=
Remboursés	88%	-4%	16%	-3%
Non Remboursés	74%	-1%	8%	-1%
De marque	87%	-2%	15%	-4%
Génériques	68%	=	11%	-3%
Vaccins	69%	-2%	12%	-4%
Homéopathiques	73%	+2%	20%	-1%

Tableau 23 : récapitulatif issu de l'enquête de l'IPSOS pour le LEEM 2016(95)

En analysant les données nous constatons que seuls les médicaments génériques voient leurs taux de réponse « plutôt confiance » rester stable par rapport à 2015, tandis que leur taux de réponse « totalement confiance », diminue de trois points.

Cependant, on constate que les médicaments génériques disposent d'un taux de confiance relativement bas par rapport aux médicaments de marque, en effet il existe une différence de presque 20 points au niveau des taux de confiance (87 vs 68%).

Le taux de confiance exprimé pour ces médicaments est le plus bas, toutes catégories confondues, preuve qu'un travail important reste à accomplir.

#### 4.1.2.1. La prescription en DCI, reflet de l'avis des prescripteurs

Entre 2014 et 2017, deux sondages consécutifs réalisés par le site VIDAL.fr ont été menés auprès de médecins généralistes, médecins spécialistes et pharmaciens, afin de connaître le taux de prescription en « DCI seule », « DCI + nom de marque » et « nom de marque seul », via un questionnaire en ligne.

Selon les pharmaciens et les médecins libéraux interrogés, 3 patients sur 4 éprouvent des difficultés ou des problèmes avec la prescription/délivrance en DCI(115).

La prescription en DCI associée au nom de marque semble être de nature à favoriser l'adhésion du patient à son traitement. En effet de par l'intervention conjointe du pharmacien, qui spécifie les noms princeps sur les boîtes, et du médecin qui prescrit en « DCI + nom de marque », le patient peut identifier clairement l'équivalence princeps-générique. Ainsi il ne se retrouve pas perdu face à ses traitements à son domicile.

Les résultats sont présentés dans les *figures 24 et 25* :

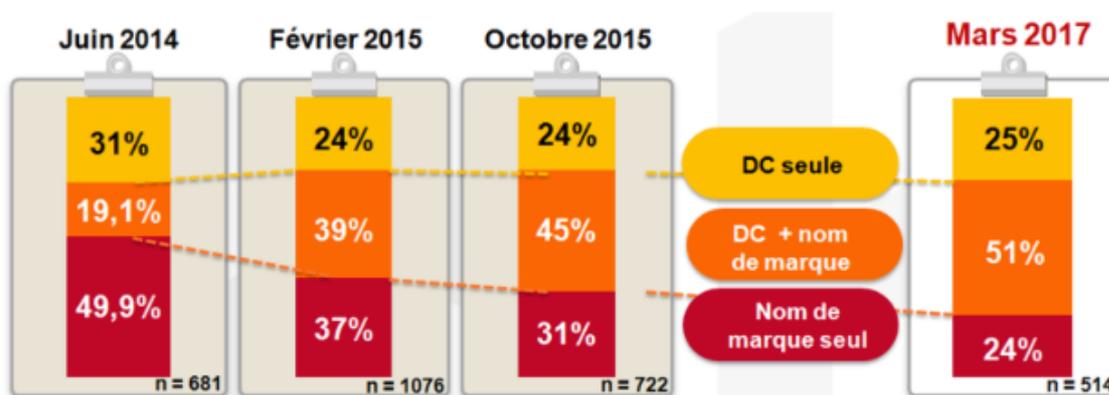


Figure 24 : Médecins généralistes interrogés sur leur pratique de rédaction prescription en entre juin 2014 et mars 2017(115)

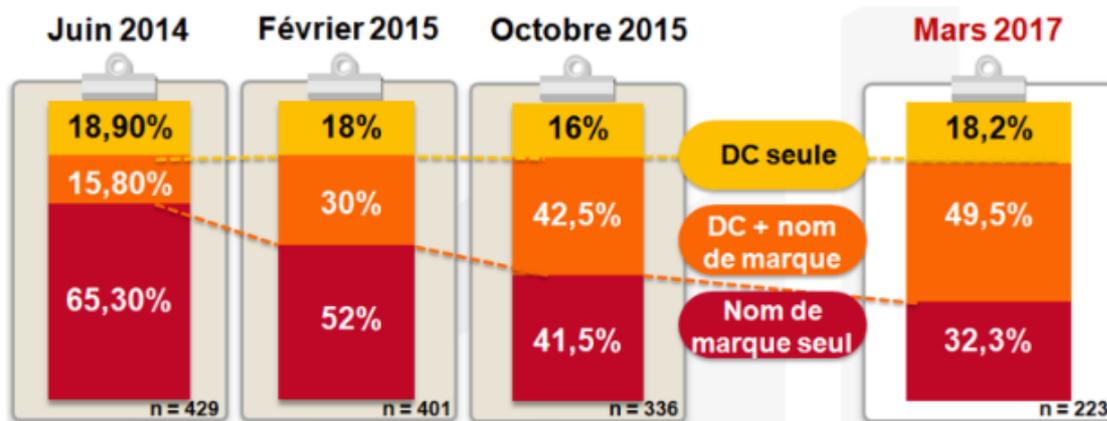


Figure 25 : : Constatation par les pharmaciens des pratiques de prescription (115)

Du point de vue des médecins généralistes et des pharmaciens, la tendance est la même : la majorité des prescriptions se font en nom de marque associé à la DCI.

On constate que les prescriptions en nom de marque ont diminuées de moitié par rapport à 2014, et ne représentent plus que 24% des prescriptions aujourd'hui.

La prescription en DCI se retrouve majoritairement sous la forme « DCI + nom de marque », plutôt que « DCI seule ».

Entre 2014 et 2017, la proportion de prescriptions en DCI a fortement augmenté. Cela s'explique par plusieurs facteurs. Depuis 2015 les médecins ont l'obligation de prescrire en DCI. De plus la part de prescriptions réalisées par informatique augmente au fil du temps : aujourd'hui neuf médecins sur dix prescrivent à l'aide d'un logiciel informatique. Parmi ces neuf, six sur l'ont paramétré pour que la prescription intègre le nom de marque + la DCI.

La [figure 26](#) met en avant les motivations des médecins généralistes pour prescrire en DCI seule. Dans environ 50% des cas, la prescription en DCI est réalisée dans le but de favoriser l'acceptation des médicaments génériques.

Dans un second temps ils prescrivent ainsi pour éviter la discordance entre ce qui va être délivré et ce qui est noté sur l'ordonnance. En cas d'une telle discordance, le pharmacien doit spécifier sur le boîtage et/ou sur l'ordonnance la correspondance avec ce qu'a écrit le médecin sur l'ordonnance

Cependant, il ressort que l'obligation de prescription en DCI n'est évoquée que dans 23% des cas.

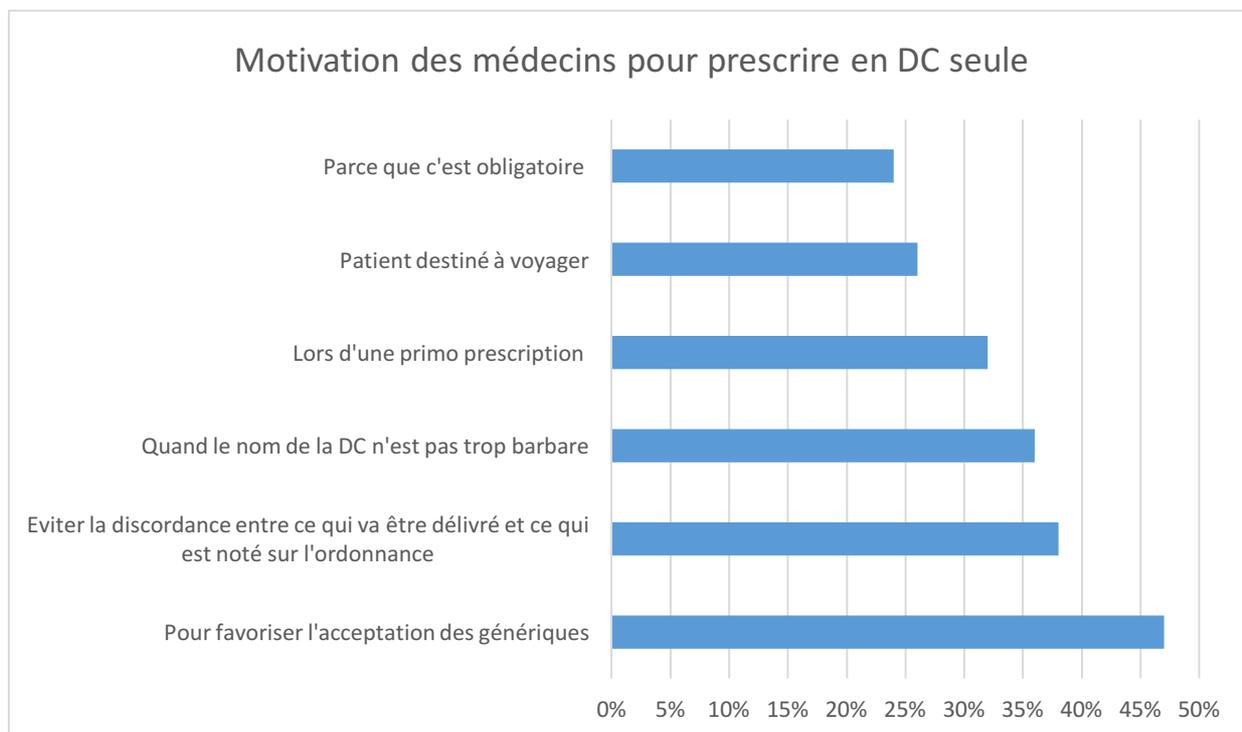


Figure 26 : Motivation des médecins pour prescrire en DCI seule(115)

Dans cette même étude pour Vidal.fr (115), il ressort que les médecins généralistes prescrivent en nom de marque dans plus de 50% des cas pour des sujets âgés et bien souvent polymédicamentés.

Dans 49% des cas, ils prescrivent en nom de marque à la demande du patient. Il serait intéressant de connaître la raison d'une telle demande, afin de savoir si elle est motivée par la crainte du médicament générique ou par l'habitude d'utilisation de la spécialité princeps.

Le rôle conjoint du pharmacien et du médecin généraliste est important dans une telle situation. Il apparaît évident qu'un discours commun des professionnels de santé autour du nom du médicament en DCI doit avoir lieu, afin d'augmenter l'acceptation des génériques par le patient.

Le « nom barbare » des DCI apparaît également comme un frein à leur utilisation par les médecins. En effet, ce motif est retenu par 40% des médecins lorsqu'ils prescrivent en nom de marque. Cet argument est recevable dans la mesure où un nom de marque est étudié pour être retenu facilement.

Pourtant le nom de DCI est souvent plus logique d'un point de vue pharmacologique et est reconnu à l'international.

Il serait intéressant de développer, pour les médicaments génériques, l'emploi de noms de fantaisie, assorti du suffixe Gé, voir [4.1.3.1](#). Il est déjà souvent employé pour les médicaments génériques ayant des DCI complexes, comme les pilules contraceptives.

Une solution complémentaire évoquée dans ce sondage serait d'améliorer l'emballage des boîtes de spécialités princeps, en spécifiant en plus gros caractère la DCI plutôt que le nom de marque et en inscrivant de façon plus lisible la voie d'administration. Cette solution semblerait avoir un réel impact sur l'acceptation du patient. On peut cependant s'interroger si les industriels sont enclins à réduire le caractère de leur nom de marque, ce qui leur serait défavorable.

Il ressort de cette enquête que les médecins prescrivent en nom de marque, souvent dans le but d'aider le patient. Soit parce qu'ils préfèrent leur éviter toute confusion, soit parce que le patient lui-même a peur de se tromper.

#### *4.1.2.2. L'engagement des pharmaciens pour la stabilité de la dispensation pour les plus de 75 ans*

La substitution par un médicament générique est de nature à perturber l'adhésion thérapeutique d'un patient âgé. Elle peut entraîner un changement de conditionnement et peut modifier la forme galénique par rapport au médicament princeps habituel. Ceci peut alors provoquer des confusions dans les traitements pris.

Chez les personnes âgées, le risque de confusion entre médicaments devient d'autant plus important avec l'âge, et peut avoir des conséquences dramatiques.

De même, ces variations peuvent avoir lieu en cas de changement de laboratoire fabricant générique entre deux délivrances. Il apparaît alors un risque supplémentaire de confusion pour le patient. Alors que celui-ci s'est habitué à un médicament générique particulier, il convient de ne pas changer à nouveau de médicament, ce qui provoquerait l'équivalent d'une nouvelle substitution.

Pour éviter cela, les pharmaciens se sont engagés à la stabilité de la dispensation chez les personnes âgées de plus de 75 ans, avec la signature de la convention nationale de 2012 (116), dans le cadre de la ROSEP. Lorsqu'un patient âgé de plus de 75 ans se présente dans sa pharmacie, le pharmacien s'engage à lui donner toujours le même médicament générique, du même laboratoire, d'une délivrance à l'autre.

Cet accord portait, à son début, sur 12 molécules ayant trait à des pathologies chroniques, comme l'insuffisance cardiaque chronique, le diabète de type 2, l'HTA ou encore l'hypercholestérolémie.

Depuis la signature avec l'Assurance Maladie d'un avenant le 22 décembre 2015, le nombre de molécules ou associations de molécules pour lesquelles ce dispositif s'applique est passé de 12 à 27 pour l'année 2017 (117). Ce dispositif tient compte des éventuelles ruptures de stock. Les molécules et associations concernées pour l'année 2017 sont présentées dans [l'annexe 6.2](#).

En 2015, 93% des patients de plus de 75 ans avaient reçu la même marque de médicament générique sur les 12 molécules/associations alors concernées (118).

#### 4.1.3. Autres facteurs influençant la perception que se font les patients des médicaments génériques

Les facteurs habituels qui influencent la représentation que se font les patients au sujet des médicaments génériques sont leurs connaissances, leurs croyances et leur affect propre.

Hormis ceux-ci, il existe de nombreux autres facteurs pouvant influencer la perception du médicament générique que nous allons essayer de détailler de manière non exhaustive.

##### 4.1.3.1. *Le nom des médicaments génériques comme facteur de rejet*

Nous venons de voir que le nom des médicaments génériques, qualifié parfois de « barbare », a une réelle influence sur la perception des patients.

Dans notre exercice officinal nous remarquons que les médicaments portant des « noms fantaisies » ne sont pas forcément perçus comme génériques en tant que tels, mais plutôt comme des médicaments d'une « autre marque équivalente ».

Les noms de principe actif, parfois obscurs des médicaments génériques peuvent avoir un effet anxiogène chez les patients, tandis qu'un nom choisi plus simple sera plus facile à s'approprier et paraîtra donc plus familier.

Ainsi il a été démontré que les médicaments génériques qui ont un nom fantaisie, du fait de leur imitation du produit d'origine, sont perçus avec le temps comme des marques à part entière, ayant des attributs de notoriété et d'images tout en restant à coût plus faible (119). On peut citer l'exemple du médicament générique du laboratoire Mylan® Bisocé Gé®, qui est souvent considéré comme un médicament princeps par les patients.

#### *4.1.3.2. Le facteur coût n'est pas à négliger*

Dans notre système de santé, les patients sont dispensés de paiement grâce à la généralisation du tiers-payant dans les officines. De plus même en cas de refus du médicament générique, les patients restent remboursés en intégralité (hors TFR).

Associé à un coût relativement faible des médicaments dans l'Hexagone, l'aspect « économique » des médicaments génériques n'aura donc pas le même impact au niveau des patients en France que dans un pays où les patients avancent les frais de santé/payent leurs médicaments. Ceci ne favorise donc pas le développement du médicament générique en France.

Il arrive que les patients doivent payer leurs médicaments, lors de l'achat de médicaments *OTC* par exemple, ou lorsqu'un patient refuse la substitution et qu'il doit avancer les frais.

Nous remarquons souvent au cours de notre exercice officinal, qu'alors les patients sont davantage ouverts à l'achat de médicaments génériques moins chers.

Une étude américaine sur l'achat des médicaments *OTC* par les patients fait écho à ce constat. Le facteur économique joue le rôle le plus important dans le choix des consommateurs lors de l'achat de médicament *OTC*, ce qui va influencer les gens à choisir le médicament générique, notamment pour les catégories sociales les moins aisées (119).

Bien entendu d'autres facteurs font que certaines personnes vont choisir des médicaments de marques ayant un prix plus élevé, tel que la publicité ou les croyances propres à chacun.

#### *4.1.3.3. Influence des facteurs socio-économiques*

La perception que se font les patients des médicaments génériques est dépendante d'autres facteurs, tels que l'âge, la démographie ou encore selon la géographie.

Selon une étude réalisée aux USA (48) (120), les médecins généralistes seraient plus enclins à prescrire des médicaments génériques que leurs confrères spécialistes. De plus, cette étude montre également que les habitudes de prescription de médicaments génériques diffèrent selon le lieu d'exercice des praticiens.

Etonnamment, dans les zones où la population possède un plus fort revenu, les taux de délivrance de médicaments génériques sont plus importants que ceux des zones à plus faible revenu.

Par préjugé, on s'attend à ce qu'une population ayant de plus faibles revenus soit plus encline à acheter des médicaments plus économiques.

Ce constat peut être rapproché du fait qu'il semblerait également que les patients ayant un faible niveau d'éducation aient une moins bonne opinion des médicaments génériques par rapport à ceux ayant un meilleur niveau d'éducation (49).

Toutefois aucune véritable explication n'est donnée quant à ce phénomène, qui concerne seulement le territoire américain dans cet article.

Dans cette étude, il apparaît qu'il est plus probable de se voir initier un traitement par un médicament générique quand on est jeune. Alors qu'une personne âgée aura plus de chance de se voir prescrire une spécialité princeps.

#### *4.1.3.4. Gravité de la maladie*

On peut aussi considérer que la sévérité de la maladie à traiter influe sur l'acceptabilité des médicaments génériques. Les médicaments génériques semblent mieux acceptés dans le traitement d'une maladie considérée comme « mineure » qu'en cas de traitement pour une maladie sévère. Cela rejoint l'idée qu'un médicament moins cher est bien souvent jugé comme moins efficace (49) (121).

#### *4.1.3.5. Les caractères organoleptiques & visuels*

Les caractéristiques organoleptiques sont parfois à l'origine d'un rejet du médicament générique par rapport à sa spécialité de référence.

L'exemple le plus flagrant peut provenir des médicaments génériques d'antibiotiques pédiatriques, population chez qui ces caractéristiques sont primordiales. Ainsi il est important de ne pas négliger le goût et la palatabilité des médicaments génériques, car ces caractéristiques peuvent mener à une mauvaise observance voir à un refus de prise du médicament pouvant entraîner à une mauvaise réponse thérapeutique.

Cette observation résulte d'une étude de 2009 réalisée en France sur la comparaison de l'acceptation de spécialités génériques vs princeps de deux antibiotiques pédiatriques (122).

Toutefois, aujourd'hui de nombreux efforts sont faits par les fabricants de médicaments génériques afin de proposer des goûts similaires ou bien acceptés par la population pédiatrique.

L'aspect visuel du médicament générique peut aussi poser problème. Un médicament générique emploie des excipients différents, il peut avoir une taille complètement différente de la spécialité princeps. Prenons un exemple dans lequel un médicament princeps a une taille de comprimé importante, la spécialité générique pourra avoir la taille de comprimé beaucoup plus petite. Cet exemple peut être retrouvé dans la situation inverse.

Il est alors difficile pour le patient de croire que les médicaments sont équivalents. Le même problème peut avoir lieu quand un médicament générique a une forme galénique différente d'une spécialité princeps, ou qu'un comprimé substitue une gélule.

## 4.2. Le rôle des professionnels de santé

Nous avons vu que la substitution pose des difficultés à  $\frac{3}{4}$  des patients, une amélioration du circuit, dès la conception des médicaments en passant par la prescription jusqu'à la dispensation est nécessaire, afin de sécuriser le patient.

Il est nécessaire que médecins et pharmaciens expliquent aux patients ce que sont les médicaments génériques. Il faut casser cette image de médicament « low-cost », ou encore de médicament de deuxième rang. Le patient doit être informé et rassuré quant à l'utilisation de médicament générique.

Cela passe par un discours qui reprend des arguments similaires entre le prescripteur et le pharmacien. Les professionnels de santé doivent évoquer, que ce sont des médicaments sûrs, soumis à des contrôles rigoureux avant la mise en circulation, mais aussi des contrôles de stabilité, qualité tout au long de la vie du médicament. La prise en charge multidisciplinaire du patient repose également sur des discours qui vont dans le même sens.

Le pharmacien est le professionnel de santé, le plus accessible pour discuter et informer le patient. Il est pleinement compétent pour apporter les informations scientifiques, techniques et pratiques sur les médicaments génériques.

Dans certains cas, le pharmacien peut ne pas substituer un traitement dans l'intérêt du patient. Il peut s'agir par exemple du cas d'une allergie connue pour un excipient présent dans un générique, alors que celui-ci n'est pas contenu dans la spécialité de référence.

Il peut parfois arriver qu'en fonction des laboratoires, la forme d'un comprimé change. Diverses problématiques peuvent en découler, comme un comprimé qui se coupe plus ou moins bien, ou encore que la taille du comprimé soit trop importante pour les personnes souffrant de problèmes de déglutition. Tout ceci peut être de nature à gêner le patient dans la prise de son traitement.

Le pharmacien doit donc écouter les difficultés du patient et lui proposer des alternatives au sein d'autres fabricants, afin de trouver le comprimé le plus facile à utiliser au quotidien.

Cette approche nécessite la pleine implication du pharmacien, pour accompagner le patient lors de la dispensation de traitements génériques.

4.3. Médicaments génériques : beaucoup d'arguments en faveurs mais certains aspects restent à discuter

	Arguments	Explications
Les arguments en faveur du médicament générique	<b>COÛT</b> : moins cher pour le portefeuille et la collectivité	<p>Prix du médicament générique est moins cher que le princeps, grâce à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'absence de financement d'études de R&amp;D</li> <li>• Un prix fixé par les Autorités Sanitaires françaises avec une <b>décote</b> par rapport au princeps</li> </ul>
	<b>SECURITE</b> : des contrôles en amont et en aval & <b>QUALITE</b> identique aux princeps	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obligation de demande d'AMM « allégée » <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Démonstration de <b>Bioéquivalence</b> = démonstration de même efficacité</li> <li>○ Démonstration de qualité, sécurité</li> </ul> </li> <li>• Obligation d'inspection : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fabrication (Matière première, processus selon BPF)</li> <li>○ Bioéquivalence</li> <li>○ Pharmacovigilance</li> </ul> </li> <li>• Obligation réglementaire de contrôle : des impuretés</li> </ul>
	Conviction des professionnels de santé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La grande majorité des professionnels de santé n'est pas opposée à leur utilisation et est confiante pour son utilisation.</li> </ul>

	En faveur du médicament générique	A charge contre le médicament générique	
Les arguments pouvant être discutés	<b>EXCIPIENTS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'activité pharmacologique</li> <li>• Parfois, amélioration des caractères organoleptiques, de l'aspect, de la taille et de la forme</li> <li>• Parfois ils proposent une alternative à certains EEN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspect, forme, caractère organoleptique différents par rapport au princeps ce qui peut déstabiliser le patient</li> </ul>
	<b>INSPECTION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des contrôles nombreux, qui tendent à s'internationaliser et à se mutualiser qui se sont montrés efficaces (Affaire GVK bio).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des sites de production de matières premières pharmaceutiques éloignés et de plus en plus fragmentés.</li> <li>• Une traçabilité parfois difficile à suivre compte tenu des différents intermédiaires</li> </ul> <p>Ceci ne concerne pas forcément que les génériques</p>
	<b>ACCEPTABILITE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une communication en progression (campagnes télévisée, presse, médias).</li> <li>• Des mentalités en changement vers une normalisation du médicament générique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il persiste un manque d'informations ainsi qu'un manque de confiance surtout chez les patients âgés.</li> <li>• Certains professionnels restent réticents.</li> </ul>

## 5. Comparaison de formulation pour deux catégories de médicaments

### 5.1. Définition

#### 5.1.1. Introduction

Dans notre pratique quotidienne, nous nous sommes rendu compte que malgré tous les arguments et toutes les campagnes en faveur des médicaments génériques, il reste parfois délicat d'appliquer notre droit de substitution, tant une proportion non négligeable de la patientèle y reste réticente.

Nous avons remarqué que bien souvent le principal reproche des patients contre les médicaments génériques se dirige essentiellement contre leur composition en excipients, qu'ils ne toléreraient pas.

Partant de cette affirmation, la seconde partie de notre travail compare la composition en excipients de spécialités princeps et de leurs génériques.

Il peut exister pour un seul médicament princeps d'un seul dosage plus d'une dizaine de médicaments génériques différents. Le marché des médicaments génériques est en mouvement constant, des laboratoires qui produisent des médicaments génériques peuvent arrêter la commercialisation d'un générique du jour au lendemain, ou encore modifier leurs catalogues.

La tâche est trop complexe à notre niveau pour pouvoir comparer tous les médicaments génériques associés à leur spécialité princeps.

Nous avons donc effectué cette comparaison au sein de plusieurs groupes génériques pour une classe médicamenteuse que nous avons sélectionnée

#### 5.1.2. Matériel et méthode

Nous avons décidé de comparer les groupes génériques de la classe des antidépresseurs. Et une formule d'un groupe générique de la classe des antiépileptiques est analysée, pour lequel la substitution n'est pas recommandé, *cf.* 2.8.1.

Afin de ne pas choisir uniquement de manière arbitraire cette catégorie, nous avons présélectionné quatre catégories de médicaments qui nous paraissent revenir fréquemment comme étant souvent difficile à substituer dans notre pratique ou pouvant être sources de problèmes lors de la substitution.

Nous avons ensuite demandé l'avis téléphonique de pharmaciens/préparateurs en leur demandant de sélectionner les 3 catégories pour lesquelles ils ont le plus fréquemment des difficultés à substituer, parmi les 4 proposées.

Afin de pondérer la fréquence de ces difficultés, nous leur avons également demandé de les classer de 1 à 3 en partant de celle qui leur pose des problèmes de substitution le plus fréquemment à celle pour lesquelles la substitution est plus aisée.

Afin de réaliser ce sondage, nous avons appelé plusieurs pharmacies au hasard dans la Drôme et la Haute-Savoie, à partir de l'annuaire téléphonique.

Les appels ont été réalisés le 10/10/2017, le 18/12/2017 et le 21/12/2017. Sur les 56 pharmacies appelées, 51 ont répondu à nos questions.

### 5.1.3. Résultats

La *figure 27* présente les résultats obtenus après les appels téléphoniques passés dans 56 pharmacies. Nous voyons que selon les réponses de nos interlocuteurs, ce sont les antidépresseurs qui génèrent le plus de difficultés lors de la substitution.

Cette catégorie obtient 47 votes au total et pour 22 pharmacies, il s'agit de la catégorie la plus souvent complexe à substituer. Les réponses récoltées sont présentes en Annexe ([6.3. Résultat du questionnaire téléphonique](#)).

Il ressort des entretiens téléphoniques que les antidépresseurs, sont souvent associés avec des traitements anxiolytiques. En proposant un médicament générique d'un traitement antidépresseur, cela génère une crainte chez ces patients, qui ont une nature déjà anxieuse.

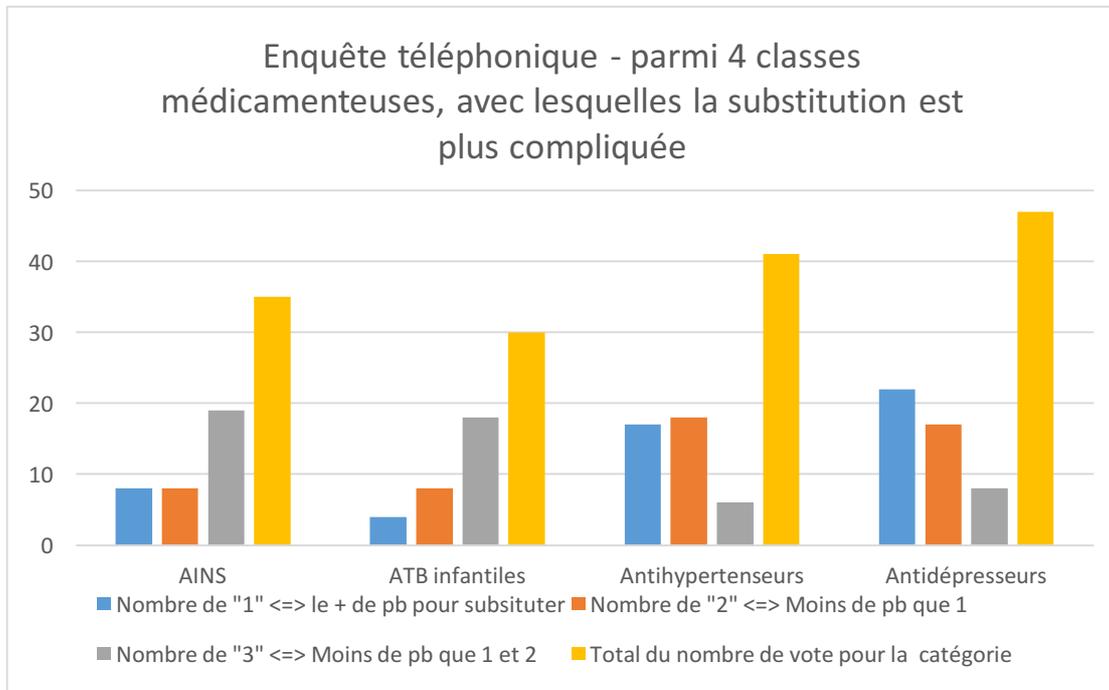


Figure 27 : Enquête téléphonique - parmi 4 classes médicamenteuses, avec lesquelles la substitution est plus compliquée

## 5.2. Introduction

Dans cette partie, les compositions de plusieurs groupes génériques qui appartiennent à la classe des antidépresseurs sont analysées. Seules les formes solides sont étudiées.

Au sein de chaque groupe générique, les différents médicaments génériques et princeps sont comparés. Le choix des médicaments analysés a été fait sur la base des résultats du sondage téléphonique réalisé auprès des 51 pharmaciens d'officine décrit précédemment.

Un groupe générique qui appartient à la classe des antiépileptiques, dont la substitution n'est pas recommandée par l'ANSM, est également analysé afin de voir si les différences de formulation y sont plus prononcées par rapport aux médicaments antidépresseurs.

Dans cette étude comparative, seuls les groupes génériques qui disposent d'une spécialité princeps encore commercialisée et seuls les médicaments génériques actuellement sur le marché sont envisagés. Les tableaux sont conçus systématiquement à partir des données du Répertoire générique actualisé en mars 2018 (33).

La composition des différents médicaments est tirée de leurs RCP respectifs (rubrique 6.1 du RCP), qui ne mentionne que la composition qualitative en excipients. La retranscription dans les tableaux des compositions en excipient peut parfois être simplifiée comparée aux données du RCP. C'est notamment le cas à propos des pelliculages, afin de faire ressortir seulement les informations jugées pertinentes entre les formulations.

Les fonctions attribuées aux excipients ont été déterminées principalement sur la base des informations fournies par l'ouvrage Handbook of Pharmaceutical Excipients 5<sup>e</sup> édition (70). Pour un même excipient, plusieurs fonctions peuvent parfois être attribuées. Dans cette analyse il est possible qu'un excipient remplisse une autre fonction que celle que nous lui avons attribuée.

La classe des antidépresseurs contient des groupes génériques de formes à libération immédiate et des groupes de formes à libération modifiée qu'il convient d'analyser séparément, car il s'agit de deux systèmes qui ont des fonctionnements différents.

**N.B. : Les excipients à effet notoire sont indiqués en gras.**

### 5.3. Les formes à libération immédiates

#### 5.3.1. Groupe générique : Déroxat® - Paroxétine 20mg comprimé pelliculé

<b>SPECIALITE COMPRIME PELLICULE</b>	<b>PRINCEPS DEROXAT®</b>	<b>GENERIQUE 1 PAROXETINE ALMUS®</b>	<b>GENERIQUE 2 PAROXETINE ALTER®</b>	<b>GENERIQUE 3 PAROXETINE ARROW®</b>	<b>GENERIQUE 4 PAROXETINE BIOGARAN®</b>	<b>GENERIQUE 5 PAROXETINE CRISTERS®</b>	<b>GENERIQUE 6 PAROXETINE EURO GENERIC®</b>
<b>Substance active = 20mg paroxétine base</b>	Paroxétine HCl anhydre	Paroxétine HCl anhydre	Paroxétine HCl anhydre	Paroxétine HCl anhydre	Paroxétine HCl hémihydrate	Paroxétine HCl anhydre	Paroxétine HCl hémihydrate
<b>Comprimé nu Diluants/Liants</b>	Hydrogénophosphate de Ca, dihydraté	Cellulose microcristalline Mannitol	Cellulose microcristalline Mannitol	Cellulose microcristalline Mannitol	Hydrogénophosphate de Ca, dihydraté	Cellulose microcristalline Mannitol	Cellulose microcristalline Mannitol
<b>Délitant</b>	Carboxyméthylamidon sodique Type A	Carboxyméthylamidon sodique Type A	Carboxyméthylamidon sodique Type A	Carboxyméthylamidon sodique Type A	Carboxyméthylamidon sodique Type A	Carboxyméthylamidon sodique Type A	Carboxyméthylamidon sodique Type A
<b>Lubrifiant</b>	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium
<b>Pelliculage gastro-soluble</b>	Hypromellose	Eudragit® E100 Hypromellose (Opadry® blanc)	Eudragit® E100 Hypromellose (Opadry® blanc)	Eudragit® E100 Hypromellose (Opadry® blanc)	Hypromellose	Eudragit® E100 Hypromellose (Opadry® blanc)	Eudragit® E100 Hypromellose (Opadry® blanc)
<b>Aspect final du comprimé pelliculé</b>	Ovale blanc sécable	Blanc sécable	Blanc sécable	Ovale blanc sécable	Blanc sécable	Blanc sécable	Blanc sécable
<b>Observations</b>	Princeps				Identique au princeps		

SPECIALITE COMPRIME PELLICULE	PRINCEPS DEROXAT®	GENERIQUE 7 PAROXETINE EVOLUGEN®	GENERIQUE 8 PAROXETINE MYLAN®	GENERIQUE 9 PAROXETINE RANBAXY®	GENERIQUE 10 PAROXETINE SANDOZ®	GENERIQUE 11 PAROXETINE TEVA®	GENERIQUE 12 PAROXETINE ZENTIVA®	GENERIQUE 13 PAROXETINE ZYDUS®
<b>Substance active = 20mg paroxétine base</b>	Paroxétine HCl anhydre	Paroxétine HCl anhydre	Paroxétine HCl anhydre	Paroxétine HCl anhydre	Paroxétine HCl anhydre	Paroxétine HCl hémihydrate	Paroxétine HCl anhydre	Paroxétine HCl hémihydrate
<b>Comprimé nu</b>								
<b>Diluants/Liants</b>	Hydrogénophosphate de Ca, dihydraté	Cellulose microcristalline Mannitol	Hydrogénophosphate de Ca, anhydre	Cellulose microcristalline Mannitol	Cellulose microcristalline Mannitol Copovidone	Hydrogénophosphate de Ca, anhydre Povidone	Cellulose microcristalline Mannitol	Hydrogénophosphate de Ca, anhydre
<b>Délimitant(s)</b>	Carboxyméthyl-amidon sodique Type A	Carboxyméthyl-amidon sodique Type A	Carboxyméthyl-amidon sodique Type A	Carboxyméthyl-amidon sodique Type A	Carboxyméthyl-amidon sodique Type A	Carboxyméthyl-amidon sodique Type A	Carboxyméthyl-amidon sodique Type A	Carboxyméthyl-amidon sodique Type A
<b>Lubrifiant(s)</b>	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium
<b>Pelliculage gastrosoluble</b>	Hypromellose	Eudragit E100 Hypromellose (Opadry® blanc)	Eudragit® E100	Eudragit® E100 Hypromellose (Opadry® blanc)	Hypromellose	Methylcellulose	Eudragit® E100 Hypromellose (Opadry® blanc)	Hypromellose
<b>Aspect final du comprimé pelliculé</b>	Ovale blanc sécable	Blanc sécable	Blanc sécable	Blanc sécable	Blanc sécable	Rond blanc sécable	Blanc sécable	Blanc sécable
<b>Observations</b>	Princeps							

Tableaux 24 : Groupe générique : Déroxat® - Paroxétine 20mg comprimé pelliculé

### 5.3.1.1. Commentaires sur le groupe générique du Deroxat®

Le groupe générique du Deroxat® comporte 13 médicaments génériques dont six formules différentes. Paroxétine Biogaran® est qualitativement strictement identique à Deroxat®, il s'agit d'un auto-générique du médicament princeps.

#### **Principe actif :**

Tous les fabricants du groupe générique utilisent le même sel de paroxétine, le chlorhydrate de paroxétine, qui équivaut à 20 mg de paroxétine base. On peut simplement observer une différence d'hydratation selon les fabricants, ce qui n'a absolument aucun impact sur la biodisponibilité.

#### **Diluants :**

Dans tous les médicaments génériques présentés ici, le mannitol n'est pas considéré comme un excipient à effet notoire, en effet il ne doit être mentionné comme tel seulement lorsqu'il est en quantité supérieure ou égale à 10 g par prise, qui est la dose seuil, ce qui n'est pas le cas ici (61).

**Délitants :** Tous les laboratoires emploient du carboxyméthylamidon sodique de Type A.

#### **Lubrifiants :**

Le stéarate de magnésium est présent dans toutes les formulations. On note pour deux spécialités génériques l'addition d'un lubrifiant d'écoulement, la silice colloïdale anhydre. Cet ajout permet de faciliter l'écoulement des poudres lors de la réalisation de comprimé.

#### **Pelliculages :**

Les agents d'enrobage génèrent tous des films gastrosolubles qu'ils soient de nature cellulosique ou vinylique, [tableau 16](#) permettant une libération immédiate de la paroxétine.

#### **Aspect physique du comprimé :**

Tous les comprimés du groupe générique paroxétine sont de couleur blanche. La morphologie des comprimés n'est pas systématiquement renseignée, à l'exception de Deroxat® qui est ovale et sécable et de paroxétine TEVA® qui est un comprimé rond.

5.3.2. Groupes génériques : Seroplex® - Escitalopram 5-10-15-20 mg comprimé pelliculé

SPECIALITE COMPRIME PELLICULE	PRINCEPS SEROPLEX®	GENERIQUE 1 ESCITALOPRAM ALMUS®	GENERIQUE 2 ESCITALOPRAM ARROW®	GENERIQUE 3 ESCITALOPRAM BIOGARAN®	GENERIQUE 4 ESCITALOPRAM CRISTERS®	GENERIQUE 5 ESCITALOPRAM EURO GENERICS®	GENERIQUE 6 ESCITALOPRAM EVOLUGEN®
<b>Substance active</b>	Oxalate d'escitalopram	Oxalate d'escitalopram	Oxalate d'escitalopram	Oxalate d'escitalopram	Oxalate d'escitalopram	Oxalate d'escitalopram	Oxalate d'escitalopram
<b>Comprimé nu Diluants/Liants</b>	Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline Cellulose microcristalline silicifiée Copovidone <b>Lactose monohydraté</b>	Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline Cellulose microcristalline silicifiée	Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline Cellulose microcristalline silicifiée Copovidone <b>Lactose monohydraté</b>
<b>Délitant(s)</b>	Croscarmellose sodique	Croscarmellose sodique Amidon maïs	Croscarmellose sodique	Croscarmellose sodique	Croscarmellose sodique	Croscarmellose sodique	Croscarmellose sodique Amidon de maïs
<b>Lubrifiants</b>	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Talc	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Talc	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Talc	Stéarate de magnésium Talc	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Talc	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Talc
<b>Pelliculage gastro-soluble</b>	Hypromellose	Hypromellose (Opadry® blanc)	Hypromellose (Opadry® blanc)	Hypromellose (Opadry® blanc)	Hypromellose (Opadry® blanc)	Hypromellose (Opadry® blanc)	Hypromellose (Opadry® blanc)
<b>Aspect final du comprimé pelliculé</b>	Ovale blanc sécable	Ovale blanc biconvexe sécable	Ovale blanc biconvexe sécable	Blanc sécable	Ovale blanc biconvexe sécable	Ovale blanc sécable	Ovale blanc biconvexe sécable
<b>Observations</b>		Présence d'un EEN	Formule similaire au princeps		Formule similaire au princeps		Présence d'un EEN

SPECIALITE COMPRIME PELLICULE	PRINCEPS SEROPLEX®	GENERIQUE 7 ESCITALOPRAM KRKA®	GENERIQUE 8 ESCITALOPRAM MYLAN®	GENERIQUE 9 ESCITALOPRAM RANBAXY®	GENERIQUE 10 ESCITALOPRAM SANDOZ®	GENERIQUE 11 ESCITALOPRAM TEVA®	GENERIQUE 12 ESCITALOPRAM ZENTIVA®	GENERIQUE 13 ESCITALOPRAM ZYDUS®
<b>Substance active</b>	Oxalate d'escitalopram	Oxalate d'escitalopram	Oxalate d'escitalopram	Oxalate d'escitalopram	Oxalate d'escitalopram	Oxalate d'escitalopram	Oxalate d'escitalopram	Oxalate d'escitalopram
<b>Comprimé nu Diluants/Liants</b>	Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline Povidone K30 <b>Lactose monohydraté</b>	Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline Cellulose microcristalline silicifiée Copovidone <b>Lactose monohydraté</b>	Cellulose microcristalline Hypromellose <b>Lactose monohydraté</b>	Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline
<b>Délitant(s)</b>	Croscarmellose sodique	Crospovidone Amidon de maïs pré-gélatinisé	Croscarmellose sodique	Croscarmellose sodique Amidon de maïs	Croscarmellose sodique	Croscarmellose sodique	Croscarmellose sodique	Croscarmellose sodique
<b>Lubrifiant(s)</b>	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Talc	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Talc	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Talc	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Acide stéarique	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Talc Stéarate de saccharose
<b>Pelliculage gastro-soluble</b>	Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose (Opadry® blanc)	Hypromellose (Opadry® blanc)	Hypromellose	Hypromellose (Opadry® blanc)	Hypromellose (Opadry® blanc)	Hypromellose (Instacoat® blanc)
<b>Aspect final du comprimé pelliculé</b>	Ovale blanc sécable	Ovale blanc biconvexe sécable	Ovale blanc biconvexe sécable	Ovale blanc biconvexe sécable	Ovale blanc sécable	Rond blanc biconvexe sécable	Ovale blanc sécable	Ovale blanc biconvexe sécable
<b>Observations</b>	Princeps	Présence d'un EEN	Formule similaire au princeps	Présence d'un EEN	Présence d'un EEN			

Tableaux 25 : Groupes générique Seroplex® 10 mg – Escitalopram comprimé pelliculé

### 5.3.2.1. Commentaires sur le groupe générique Seroplex® 10 mg - Escitalopram

Concernant le groupe générique Seroplex®, seul le dosage 10 mg a été étudié car les compositions qualitatives sont exactement les mêmes pour les autres dosages.

Seule la forme du comprimé peut varier selon les dosages : comprimé rond pour le Seroplex® 5 mg et des comprimés ovales pour les dosages 10, 15 et 20 mg.

Ce groupe possède 13 médicaments génériques, dont neuf présentent des formulations différentes. Trois spécialités génériques, Arrow®, Cristers®, et Mylan®, ont une composition excipiendaire identique à celle de la spécialité princeps.

**Principe actif :** Tous les fabricants utilisent l'escitalopram sous forme d'oxalate.

**Diluants :**

On peut noter la présence de lactose (EEN) dans les formules génériques Almus®, Evolgen®, KRKA® et Sandoz®, qui n'est pas inclus dans la formule de la spécialité princeps.

**Délitants :**

La plupart des médicaments génériques du groupe utilisent le même délitant que la spécialité princeps, on retrouve parfois un ajout d'un délitant supplémentaire, l'amidon de maïs pré-gélatinisé ou l'amidon de maïs. Seul escitalopram KRKA® utilise des délitants différents de celui de Seroplex®.

**Lubrifiants :**

Les trois lubrifiants suivants, stéarate de magnésium, silice colloïdale et talc sont présents dans la formule du médicament princeps. Les médicaments génériques du groupe utilisent ces mêmes lubrifiants, en nombre parfois inférieur.

La spécialité TEVA® contient l'acide stéarique en remplacement du talc. Généralement le taux de lubrifiant est ajusté entre 0,5 à 2%, pour ceux hydrophobes, ce qui n'impacte pas la mouillabilité du comprimé lors du contact avec les fluides digestifs. Il est donc possible d'affirmer que ces excipients n'influencent pas la dissolution du PA.

**Pelliculages :** Pour tous les fabricants, les pelliculages sont gastrosolubles et composés d'hypromellose

**Aspect Physique du comprimé :**

Tous les comprimés génériques d'escitalopram ont le même aspect que Seroplex®, à savoir un comprimé ovale blanc sécable, à l'exception du comprimé proposé par le laboratoire Sandoz® qui est rond.

### 5.3.3. Groupe générique : Seropram® - Citalopram 20mg comprimé pelliculé

<b>SPECIALITE COMPRIME PELLICULE</b>	<b>PRINCEPS SEROPRAM®</b>	<b>GENERIQUE 1 CITALOPRAM ALMUS®</b>	<b>GENERIQUE 2 CITALOPRAM ALTER®</b>	<b>GENERIQUE 3 CITALOPRAM ARROW®</b>	<b>GENERIQUE 4 CITALOPRAM BIOGARAN®</b>	<b>GENERIQUE 5 CITALOPRAM BLUEFISH®</b>	<b>GENERIQUE 6 CITALOPRAM CRISTERS®</b>	<b>GENERIQUE 7 CITALOPRAM EURO GENERICS®</b>
<b>Substance active = 20mg de citalopram base</b>	Bromhydrate de citalopram	Bromhydrate de citalopram	Bromhydrate de citalopram	Bromhydrate de citalopram	Bromhydrate de citalopram	Bromhydrate de citalopram	Bromhydrate de citalopram	Bromhydrate de citalopram
<b>Comprimé nu Diluants/Liants</b>	Cellulose microcristalline Amidon de maïs <b>Lactose</b>	Cellulose microcristalline Amidon de maïs <b>Lactose monohydraté</b>	Cellulose microcristalline Amidon de maïs <b>Lactose monohydraté</b>	Cellulose microcristalline Mannitol	Cellulose microcristalline Amidon de maïs <b>Lactose monohydraté</b>	Cellulose microcristalline Amidon de maïs <b>Lactose monohydraté</b>	Cellulose microcristalline Amidon de maïs <b>Lactose monohydraté</b>	Cellulose microcristalline Mannitol
<b>Délitant</b>	Copovidone Glycérol à 85% Croscarmellose sodique	Copovidone Glycérol Croscarmellose sodique	Povidone Croscarmellose sodique	Cellulose microcristalline	Copovidone Glycérol Croscarmellose sodique	Copovidone Glycérol Croscarmellose sodique	Copovidone Glycérol Croscarmellose sodique	Silice colloïdale anhydre
<b>Lubrifiant(s)</b>	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium
<b>Pelliculage gastro-soluble</b>	Hypromellose	Hypromellose (Sepifilm® blanc)	Hypromellose (Opadry®)	Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose (Sepifilm® blanc)	Hypromellose
<b>Aspect final du comprimé pelliculé</b>	Pelliculé sécable	Pelliculé sécable	Pelliculé sécable	Pelliculé sécable	Pelliculé blanc ovale biconvexe sécable	Pelliculé blanc ovale sécable	Pelliculé sécable	Pelliculé sécable
<b>Observations</b>	Princeps	Formule similaire au princeps			Formule similaire au princeps	Formule similaire au princeps	Formule similaire au princeps	

SPECIALITE COMPRIME PELLICULE	PRINCEPS SEROPRAM®	GENERIQUE 8 CITALOPRAM EVOLUGEN®	GENERIQUE 9 CITALOPRAM MYLAN®	GENERIQUE 10 CITALOPRAM RANBAXY®	GENERIQUE 11 CITALOPRAM SANDOZ®	GENERIQUE 12 CITALOPRAM TEVA®	GENERIQUE 13 CITALOPRAM ZENTIVA®	GENERIQUE 14 CITALOPRAM ZYDUS®
<b>Substance active</b> = 20mg de citalopram base	Bromhydrate de citalopram	Bromhydrate de citalopram	Bromhydrate de citalopram	Bromhydrate de citalopram	Bromhydrate de citalopram	Bromhydrate de citalopram	Bromhydrate de citalopram	Bromhydrate de citalopram
<b>Comprimé nu</b> <b>Diluants/Liants</b>	Cellulose microcristalline Amidon de maïs <b>Lactose</b>	Cellulose microcristalline Amidon de maïs <b>Lactose</b> <b>monohydraté</b>	Cellulose microcristalline Amidon de maïs <b>Lactose</b> <b>monohydraté</b>	Cellulose microcristalline Amidon de maïs <b>Lactose</b> <b>monohydraté</b>	Cellulose microcristalline Amidon de maïs <b>Lactose monohydraté</b> Povidone K64 Glycérol à 85%	Cellulose microcristalline Mannitol	Cellulose microcristalline Mannitol	Cellulose microcristalline Hypromellose <b>Lactose anhydre</b>
<b>Délitant(s)</b>	Croscarmellose sodique	Croscarmellose sodique	Crospovidone	Croscarmellose sodique	Carboxyméthylamidon sodique	Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline
<b>Lubrifiants</b>	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre
<b>Pelliculage</b> <b>gastro-soluble</b>	Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose (Opadry® blanc)	Hypromellose (Opadry® blanc)	Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose
<b>Aspect final du comprimé pelliculé</b>	Pelliculé sécable	Pelliculé blanc ovale biconvexe sécable	Pelliculé sécable	Pelliculé sécable	Pelliculé sécable	Pelliculé sécable	Pelliculé sécable	Pelliculé sécable
<b>Observations</b>	Princeps	Formule similaire au princeps						

Tableaux 26 : Groupe générique Seropram® 20 mg – Citalopram comprimé pelliculé

Le groupe générique de Seropram® se compose de 14 médicaments génériques. Il existe au sein de ce groupe sept variations de formules différentes, dont une est similaire à celle de la spécialité princeps.

Les laboratoires Almus®, Biogaran®, Bluefish®, Cisters® et Evolugen® emploient une composition identique en excipient à la spécialité princeps.

**Principe actif :**

Les laboratoires utilisent tous comme PA, le citalopram sous forme bromhydrate.

**Diluants :**

Cinq spécialités génériques contiennent les mêmes diluants que la spécialité princeps, dont du lactose (EEN).

Dans les spécialités génériques Arrow®, EG®, TEVA® et Zentiva® le lactose est remplacé par du mannitol. Il n'est pas considéré comme excipient à effet notoire dans les RCP de ces quatre spécialités, car il est présent en quantité inférieure à la dose seuil de 10 g.

**Délitant :**

Les délitants utilisés dans toutes les spécialités sont la crospovidone, la croscarmellose sodique et l'amidon de maïs. Ils sont catégorisés comme étant des agents de désagrégation à action rapide.

Dans le médicament princeps et les spécialités Biogaran®, Bluefish®, Cisters®, TEVA®, Zentiva® et Zydus® du glycérol à 85% est présent dans les formulations. Cet excipient plutôt hydrosoluble semble être employé comme délitant.

**Lubrifiants :**

Toutes les spécialités de ce groupe générique utilisent le stéarate de magnésium comme lubrifiant.

**Pelliculage :**

Le polymère de pelliculage employé est toujours gastrosoluble à base d'hypromellose dans l'ensemble du groupe générique, quel que soit le produit de marque utilisé (OPADRY® ou SEPIFILM®).

**Aspect Physique du comprimé :**

Tous les comprimés du groupe générique sont pelliculés de couleur blanche, toutefois les détails quant à leur forme ne sont pas tous disponibles dans les RCP.

**Commentaire :**

Le groupe générique Seropram® apparaît homogène en terme de composition qualitative excipiendaire. La principale différence repose sur la nature des diluants ou agents de remplissage présents dans le noyau du comprimé. Ce groupe générique présente l'avantage de proposer des formules excipiendaires dépourvues d'EEN, Arrow®, EG®, TEVA® et Zentiva®. Ainsi le pharmacien peut proposer une formulation adaptée aux patients qui seraient intolérants au lactose.

#### 5.3.4. Groupe générique : Anafranil® - Clomipramine 10 mg et 25 mg comprimés enrobés

Pour ces groupes génériques, seule la formule des comprimés dosés à 10 mg a été étudiée, car les compositions qualitatives sont similaires entre les dosages à 10 mg et 25 mg. Les fabricants qui composent les groupes génériques sont les mêmes pour les deux dosages.

<b>SPECIALITE COMPRIME ENROBE</b>	<b>PRINCEPS ANAFRANIL®</b>	<b>GENERIQUE 1 CLOMIPRAMINE MYLAN®</b>	<b>GENERIQUE 2 CLOMIPRAMINE SANDOZ®</b>
<b>Substance active</b>	Clomipramine HCl	Clomipramine HCl	Clomipramine HCl
<b>Comprimé nu Liants/Diluants</b>	<b>Lactose monohydraté</b> Cellulose microcristalline Hypromellose Amidon de maïs	<b>Lactose</b> Amidon de maïs	<b>Lactose</b>
<b>Délitant(s)</b>	Povidone	Carboxyméthylamidon sodique Povidone	Cellulose microcristalline
<b>Lubrifiants</b>	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre
<b>Enrobage ou Pelliculage du comprimé Gastrosoluble</b>	Enrobage : <b>Saccharose</b> Talc Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer jaune (E172)	Hypromellose (Opadry® Blanc Y) Dioxyde de titane (E171)	Hypromellose (SEPIFILM® jaune) Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer jaune (E172)
<b>Aspect du comprimé</b>	Comprimé enrobé (probablement jaune)	Comprimé pelliculé (probablement blanc)	Comprimé pelliculé (probablement jaune)
<b>Observations</b>	Princeps	Pelliculage à la place de l'enrobage Absence d'un EEN par rapport au princeps	Pelliculage à la place de l'enrobage Absence d'un EEN par rapport au princeps

Tableau 27 : Groupe générique : Anafranil®10 mg – Clomipramine comprimé enrobé

### 5.3.4.1. Commentaires sur le groupe générique Anafranil® 10 mg - Clomipramine

Le groupe de l'Anafranil® possède deux médicaments génériques actuellement commercialisés. Ces deux médicaments génériques possèdent chacun leur propre formule, différente de celle du médicament princeps.

#### **Principe actif :**

Toutes les spécialités utilisent la clomipramine sous forme chlorhydrate.

#### **Liants et Diluants :**

Tous les médicaments de ce groupe générique contiennent du lactose, EEN.

#### **Délimitant :**

Le laboratoire Mylan® utilise de la povidone, comme le médicament princeps, mais l'associe à un autre délimitant. Le laboratoire Sandoz® utilise de la cellulose microcristalline.

#### **Lubrifiants :**

La totalité des spécialités contiennent du stéarate de magnésium comme lubrifiant. La spécialité Sandoz® emploie également la silice colloïdale comme second lubrifiant à l'instar du princeps.

#### **Enrobage et Pelliculages :**

La spécialité princeps est un comprimé enrobé de couches successives de sucre par procédé de dragéification autour d'un comprimé nu. Les médicaments génériques eux sont pelliculés, c'est-à-dire qu'une mince pellicule de film à base de polymère est projetée autour du comprimé.

L'enrobage comme les pelliculages utilisés ici sont entièrement gastrosolubles, garantissant une libération immédiate du PA.

La dragéification impose l'emploi de saccharose, qui est un EEN. Les comprimés génériques ne contiennent donc pas cet EEN, et représentent une alternative au princeps pour les personnes intolérantes au saccharose.

#### **Aspect du comprimé :**

Les données des aspects physiques des comprimés ne sont pas disponibles dans les RCP. Toutefois le RCP du médicament princeps informe qu'il s'agit d'un comprimé enrobé associé à un colorant jaune.

Les médicaments génériques sont des comprimés pelliculés. Le comprimé du laboratoire Mylan® ne contient que du dioxyde de titane et sera donc blanc, tandis que celui du laboratoire Sandoz® contient de l'oxyde de fer jaune, comme le médicament princeps. On pourra donc avoir une petite différence d'aspect de couleur entre la spécialité princeps et celui des médicaments génériques.

**Conclusion :**

Les excipients utilisés sont relativement similaires entre la spécialité princeps et les médicaments génériques de ce groupe. La principale différence repose sur la nature de l'enveloppe du noyau du comprimé.

5.3.5. Groupe générique : Anafranil® - Clomipramine 75 mg Comprimé pelliculé sécable

SPECIALITE COMPRIME PELLICULE SECABLE	PRINCEPS ANAFRANIL®	GENERIQUE 1 CLOMIPRAMINE MYLAN®	GENERIQUE 2 CLOMIPRAMINE SANDOZ®
<b>Substance active</b>	Clomipramine HCl	Clomipramine HCl	Clomipramine HCl
<b>Comprimé nu Liants/Diluants</b>	Hydrogénophosphate de calcium Eudragit NE 30 E	Hydrogénophosphate de calcium Dispersion de polyacrylate à 30 % (correspond à Eudragit NE 30D)	Hydrogénophosphate de calcium Dispersion de polyacrylate à 30 % (correspond à Eudragit NE 30D)
<b>Délitant ?</b>	-	-	-
<b>Lubrifiants</b>	Stéarate de Calcium Silice colloïdale purifiée Talc	Stéarate de Calcium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de Calcium Silice colloïdale anhydre
<b>Pelliculage du comprimé Gastrosoluble Composition</b>	Hypromellose <b>Cremophor RH40 (contenant huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée)</b> Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer rouge (E172)	Hypromellose <b>Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée</b> Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer rouge (E172)	Hypromellose <b>Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée</b> Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer rouge (E172)
<b>Aspect du comprimé</b>	Comprimé pelliculé sécable	Comprimé pelliculé sécable	Comprimé pelliculé sécable
<b>Observations</b>	Princeps	Formule similaire au princeps	Formule similaire au princeps

Tableau 28 : Groupe générique Anafranil® 75 mg – Clomipramine comprimé pelliculé sécable

### 5.3.5.1. Commentaires sur le groupe générique Anafranil® 75 mg - Clomipramine

Deux médicaments génériques ayant des formules identiques composent ce groupe.

#### **Principe actif :**

Tous les fabricants utilisent la clomipramine sous forme chlorhydrate.

#### **Liants et Diluants :**

Les médicaments génériques contiennent les mêmes liants et les mêmes diluants que le médicament princeps.

#### **Lubrifiants :**

Le médicament princeps utilise du talc, de la silice colloïdale et du stéarate de calcium. Les médicaments génériques de ce groupe n'emploient pas de talc.

#### **Pelliculages :**

Les pelliculages gastrosolubles ont une composition identique pour tous les médicaments de ce groupe générique. Tous contiennent des dérivés d'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, EEN pouvant provoquer des maux d'estomac et des diarrhées.

#### **Aspect Physique du comprimé :**

Tous les médicaments du groupe sont des comprimés pelliculés sécables. Les données des aspects physiques des comprimés ne sont pas disponibles dans les RCP. Cependant, on remarque que tous les médicaments du groupe utilisent les mêmes colorants, ce qui suggère au moins une coloration des comprimés.

#### **Conclusion :**

Les deux médicaments génériques possèdent la même formulation, qui est quasiment identique à celle du médicament princeps, le tout formant un groupe générique très homogène. L'absence de talc dans la formulation des médicaments génériques est l'unique différence identifiable au sein de ce groupe.

### 5.3.6. Groupe générique : Ixel® - Milnacipran 25 mg et 50 mg gélule

Pour ces groupes génériques seule la formule des gélules de 25 mg est étudiée, car les compositions qualitatives des dosages 25 mg et 50 mg sont identiques.

<b>SPECIALITE GELULE</b>	<b>PRINCEPS IXEL®</b>	<b>GENERIQUE 1 MILNACIPRAN ARROW®</b>	<b>GENERIQUE 2 MILNACIPRAN BIOGARAN®</b>
<b>Substance active</b>	Milnacipran HCl	Milnacipran HCl	Milnacipran HCl
<b>Contenu de la gélule</b>	Hydrogénophosphate de calcium dihydraté	Hydrogénophosphate de calcium anhydre	Hydrogénophosphate de calcium anhydre
<b>Diluants</b>	Povidone		
<b>Délitant</b>	Carmellose calcique	Croscarmellose sodique	Croscarmellose sodique
<b>Lubrifiants</b>	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Talc	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Talc	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Talc
<b>Enveloppe de la gélule</b>	Gélatine	Gélatine	Gélatine
<b>Composition de l'enveloppe</b>	Oxyde de fer jaune (E172) Oxyde de fer rouge (E172) Dioxyde de titane (E171)	Oxyde de fer jaune (E172) Oxyde de fer rouge (E172) Dioxyde de titane (E171)	Oxyde de fer jaune (E172) Oxyde de fer rouge (E172) Dioxyde de titane (E171)
<b>Aspect de la gélule</b>	Gélule rose	Gélule rose	Gélule rose
<b>Observations</b>	Princeps	Retrait d'un diluant Délitant différent par rapport au princeps	Retrait d'un diluant Délitant différent par rapport au princeps

### 5.3.6.1. Commentaires sur le groupe générique Ixel® 25 mg – Milnacipran

Le groupe générique de l'Ixel® 25 mg gélule contient deux spécialités génériques. Les deux spécialités génériques utilisent la même formule excipiendaire.

#### **Principe actif :**

Le principe actif employé dans ce groupe est le Chlorhydrate de milnacipran.

#### **Diluants :**

Toutes les spécialités de ce groupe utilisent l'hydrogénophosphate de calcium comme diluant. Le médicament princeps l'utilise sous sa forme dihydraté alors que les deux spécialités génériques le présentent dans sa forme anhydre, ce qui correspond seulement à une différence d'hydratation. Le princeps utilise de la povidone comme diluant supplémentaire. Pour diminuer les coûts de production les fabricants de spécialité génériques ont sûrement retiré cet excipient.

#### **Délitants :**

Les deux médicaments génériques emploient le même délitant, la croscarmellose sodique. La spécialité de référence utilise un délitant très proche, la carmellose calcique. Ce sont deux délitants très proches, hydrosolubles en faveur d'un délitement rapide pour répondre aux critères de la Pharmacopée Européenne.

#### **Lubrifiants :**

Tous les fabricants emploient les mêmes lubrifiants.

#### **Aspect physique des gélules :**

Les gélules des trois fabricants sont faites de gélatine, et les colorants utilisés pour l'enveloppe des gélules sont identiques, et permettent d'aboutir à une gélule rose. L'aspect physique sera donc probablement identique entre les trois formules, seule la taille des gélules peut alors différer. Ceci est appréciable et permet de faciliter la substitution par le pharmacien, le patient ne perdant pas ses repères lorsqu'il prend son traitement.

#### **Conclusion :**

Ce groupe générique est assez homogène, avec des formulations similaires et un aspect identique au médicament princeps.

### 5.3.7. Groupe générique : Norset® - Mirtazapine 15 mg comprimé pelliculé

Pour ce groupe générique, seules les spécialités sous forme de comprimés pelliculés sont étudiées. Les spécialités sous forme de comprimés dispersibles ne sont pas étudiées, car correspondent au groupe générique du Norset® 15 mg comprimé dispersible, qui n'est plus commercialisé.

SPECIALITE COMPRIME PELLICULE	PRINCEPS NORSET®	GENERIQUE 1 MIRTAZAPINE ARROW®	GENERIQUE 2 MIRTAZAPINE CRISTERS®	GENERIQUE 3 MIRTAZAPINE EURO GENERICS®	GENERIQUE 4 MIRTAZAPINE MYLAN®
<b>Substance active</b> = 15mg de mirtazapine base	Mirtazapine	Mirtazapine	Mirtazapine	Mirtazapine	Mirtazapine
<b>Comprimé nu</b> <b>Diluants/Liants</b>	Hydroxypropylcellulose <b>Lactose monohydraté</b>	Hydroxypropylcellulose <b>Lactose monohydraté</b>	Hydroxypropylcellulose <b>Lactose monohydraté</b>	Hydroxypropylcellulose <b>Lactose monohydraté</b>	<b>Lactose anhydre</b>
<b>Délitant(s)</b>	Amidon de maïs	Amidon de maïs Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	Amidon de maïs Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	Amidon de maïs	Amidon de maïs Hydroxypropylcellulose faiblement substituée
<b>Lubrifiants</b>	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre
<b>Pelliculage</b> <b>gastro-soluble</b> <b>Composition</b>	Hypromellose Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer jaune (E172)	Hypromellose Hydroxypropylcellulose Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer jaune (E172)	Hypromellose Hydroxypropylcellulose Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer jaune (E172)	Hypromellose Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer jaune (E172) Laque jaune de quinoléine (E104) <b>Laque jaune orangée S (E110)</b> <b>jaune (E172)</b>	Hypromellose (OPADRY Jaune) Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer jaune (E172) Jaune de quinoléine (E104)
<b>Aspect final du</b> <b>comprimé pelliculé</b>	Comprimé pelliculé sécable ovale biconvexe jaune	Comprimé pelliculé sécable ovale biconvexe jaune	Comprimé pelliculé sécable ovale biconvexe jaune	Comprimé pelliculé jaune	Comprimé pelliculé jaune
<b>Observations</b>	Princeps	Ajout d'un délitant	Ajout d'un délitant	Présence d'un EEN supplémentaire	Ajout d'un délitant Retrait d'un liant/diluant Différence d'hydratation du lactose

<b>SPECIALITE</b> COMPRIME PELLICULE	<b>PRINCEPS</b> NORSET®	<b>GENERIQUE 5</b> MIRTAZAPINE SANDOZ®	<b>GENERIQUE 6</b> MIRTAZAPINE TEVA®	<b>GENERIQUE 7</b> MIRTAZAPINE ZENTIVA®	<b>GENERIQUE 8</b> MIRTAZAPINE SANDOZ®
<b>Substance active</b> = 15mg de mirtazapine base	Mirtazapine	Mirtazapine	Mirtazapine	Mirtazapine	Mirtazapine
<b>Comprimé nu</b> <b>Diluants/Liants</b>	Hydroxypropylcellulose <b>Lactose monohydraté</b>	Hydroxypropylcellulose <b>Lactose monohydraté</b>	Povidone <b>Lactose monohydraté</b>	Hydroxypropylcellulose <b>Lactose monohydraté</b>	Hydroxypropylcellulose <b>Lactose monohydraté</b>
<b>Délitants</b>	Silice colloïdale anhydre Amidon de maïs	Silice colloïdale anhydre Amidon de maïs	Silice colloïdale anhydre Amidon de maïs	Silice colloïdale anhydre Amidon de maïs	Silice colloïdale anhydre Amidon de maïs
<b>Lubrifiant</b>	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium
<b>Pelliculage</b> <b>gastro-soluble</b>	Hypromellose Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer jaune (E172)	Hypromellose (OPADRY Jaune) Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer jaune (E172)	Hypromellose Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer jaune (E172)	Hypromellose (OPADRY Jaune) Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer jaune (E172) Laque jaune de quinoléine (E104) <b>Laque jaune orangée S (E110)</b> <b>jaune (E172)</b>	Hypromellose (Instacoat Jaune) Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer jaune (E172)
<b>Aspect final du comprimé pelliculé</b>	Comprimé pelliculé sécable ovale biconvexe jaune	Comprimé pelliculé	Comprimé pelliculé rond jaune	Comprimé pelliculé jaune	Comprimé pelliculé sécable ovale biconvexe jaune
<b>Observations</b>	Princeps	Formule identique au princeps	Diluant/liant différent	Présence d'un EEN supplémentaire	Formule identique au princeps

Tableaux 30 : Groupe générique Norset® - Mirtazapine 15 mg comprimé pelliculé

### 5.3.7.1. Commentaires sur le groupe générique Norset® 15 mg - Mirtazapine

Le groupe générique de Norset® 15 mg comprimé pelliculé est représenté par huit spécialités génériques actuellement commercialisées. Deux formulations sont identiques à celle de la spécialité princeps.

**Principe actif :** Le PA utilisé est le même pour tous, il s'agit de mirtazapine base, dosé à 15 mg.

**Liants/Diluants :**

Tous les médicaments de ce groupe, emploient du lactose. Il n'existe donc pas d'alternative pour les personnes intolérantes au lactose au sein de ce groupe. De plus, six formulations emploient également de l'hydroxypropylcellulose, diluant également retrouvé dans la formulation de Norset®.

**Délitants :**

Ce groupe générique est composé de spécialités génériques qui emploient toutes au moins de l'amidon de maïs. Puis quatre formulations utilisent en plus de la silice colloïdale anhydre, et trois autres recourent à de l'hydroxypropylcellulose anhydre.

**Lubrifiants :** Tous les médicaments de ce groupe génériques utilisent le stéarate de magnésium.

**Pelliculage du comprimé :**

Tous les comprimés utilisent un pelliculage gastrosoluble à base d'hypromellose, garantissant une libération immédiate du principe actif.

**Aspect physique des comprimés :**

Dans ce groupe toutes les données ne sont pas disponibles quant aux aspects physiques des comprimés dans les différents RCP.

La plupart des médicaments de ce groupe générique utilisent des colorants jaunes, on peut donc penser que la coloration de tous les comprimés du groupe est similaire. Mirtazapine Zentiva® et mirtazapine EG® contiennent un colorant azoïque supplémentaire par rapport à la formulation du Norset®. Il est considéré comme EEN car il peut provoquer des allergies.

La forme des comprimés peut différer. Nous distinguons deux formes, par exemple le Norset® un comprimé ovale biconvexe, tandis que mirtazapine TEVA® est rond.

**Conclusion :**

Ce groupe générique est assez homogène, avec la plupart des formulations et des aspects physiques relativement similaires au médicament princeps.

5.3.8. Groupe générique : Floxyfral® - Fluvoxamine 50 mg comprimé pelliculé sécable

<b>SPECIALITE COMPRIME PELLICULE SECABLE</b>	<b>PRINCEPS FLOXYFRAL®</b>	<b>GENERIQUE 1 FLUVOXAMINE ARROW®</b>	<b>GENERIQUE 2 FLUVOXAMINE EURO GENERICS®</b>	<b>GENERIQUE 3 FLUVOXAMINE MYLAN®</b>
<b>Substance active</b>	Maléate de Fluvoxamine	Maléate de Fluvoxamine	Maléate de Fluvoxamine	Maléate de Fluvoxamine
<b>Comprimé nu Diluants</b>	Mannitol Amidon de maïs	Mannitol Amidon de maïs	Mannitol Amidon de maïs	Mannitol Amidon de maïs
<b>Délitant</b>	Amidon pré-gélatinisé	Amidon de maïs pré-gélatinisé	Amidon pré-gélatinisé	Amidon pré-gélatinisé
<b>Lubrifiants</b>	Fumarate de stéaryle sodique Silice colloïdale anhydre	Fumarate de stéaryle sodique Silice colloïdale anhydre	Fumarate de stéaryle sodique Silice colloïdale anhydre	Fumarate de stéaryle sodique Silice colloïdale anhydre
<b>Pelliculage gastro-soluble Composition</b>	Hypromellose Dioxyde de titane (E171)	Hypromellose Dioxyde de titane (E171)	Hypromellose Dioxyde de titane (E171)	Hypromellose Dioxyde de titane (E171)
<b>Aspect de la gélule</b>	Comprimé pelliculé sécable rond biconvexe blanc à blanc cassé	Comprimé pelliculé sécable	Comprimé pelliculé sécable	Comprimé pelliculé sécable
<b>Observations</b>	Princeps	Formule identique au princeps	Formule identique au princeps	Formule identique au princeps

Tableau 31 : Groupe générique Floxyfral® 50 mg – Fluvoxamine comprimé pelliculé sécable

### 5.3.8.1. Commentaires sur le groupe générique :

Au sein de ce groupe générique, les excipients employés sont identiques dans toutes les formulations.

#### **Principe actif :**

Tous les fabricants emploient la fluvoxamine sous forme maléate.

#### **Aspect physique des comprimés :**

Les RCP ne renseignent pas sur l'aspect des comprimés, excepté pour le Floxyfral® qui est un comprimé pelliculé sécable rond biconvexe blanc à blanc cassé.

Toutefois étant donné les compositions identiques des médicaments de ce groupe générique, on peut supposer que la coloration est la même. Seule la forme peut varier d'un médicament à l'autre.

#### **Conclusion :**

Ce groupe générique est homogène et tous les médicaments qui le constituent possèdent la même formulation, identique à celle du médicament princeps. La substitution est alors grandement facilitée pour le pharmacien qui pourra argumenter une composition complètement identique entre les médicaments princeps et générique au sein de ce groupe.

### 5.3.9. Groupe générique : Stablon® - Tianeptine 12,5 mg comprimé enrobé

<b>SPECIALITE</b> COMPRIME ENROBE	<b>PRINCEPS</b> STABLON®	<b>GENERIQUE 1</b> TIANEPTINE BIOGARAN®	<b>GENERIQUE 2</b> TIANEPTINE MYLAN®
<b>Substance active</b>	Tianeptine (sel de sodium)	Tianeptine (sel de sodium)	Tianeptine (sel de sodium)
<b>Comprimé nu</b>	Mannitol	Mannitol	Mannitol
<b>Diluants/Liants</b>			
<b>Délitant</b>	Amidon de maïs	Amidon de maïs	<b>Amidon de blé</b>
<b>Lubrifiants</b>	Stéarate de magnésium Talc	Stéarate de magnésium Talc	Stéarate de magnésium Talc
<b>Enrobage gastrosoluble</b>	<b>Saccharose</b> (SEPIFILM® SE) Povidone (SEPIFILM® SE)	<b>Saccharose</b> (SEPIFILM® SE) Povidone (SEPIFILM® SE)	Alcool polyvinylique (OPADRY®) Dioxyde de titane (OPADRY®)
<b>Composition (non exhaustive)</b>	Ethylcellulose Dioxyde de titane (SEPIFILM® SE)	Ethylcellulose Dioxyde de titane (SEPIFILM® SE)	
<b>Aspect du comprimé</b>	Comprimé enrobé	Comprimé enrobé	Comprimé enrobé
<b>Observations</b>	Princeps	Formule identique au princeps (auto-générique)	Absence de saccharose (EEN) Ajout d'un EEN (Amidon de blé)

Tableau 32 : Groupe générique Stablon®12,5 mg – Tianeptine comprimé enrobé

### 5.3.9.1. Commentaires sur le groupe générique Stablon® 12,5 mg - Tianeptine

Le groupe générique de Stablon® 12,5mg comprimé enrobé est composé de deux spécialités génériques.

**Principe actif :** Le principe actif utilisé est le sel de sodium de tianeptine.

**Liants/Diluants :**

Le mannitol est l'unique excipient commun à toutes les formulations de ce groupe pour remplir la fonction de liant/diluant.

**Délitants :**

Le médicament Stablon® et son auto-générique tianeptine Biogaran® utilisent de l'amidon de maïs, tandis que tianeptine Mylan® utilise de l'amidon, issu de blé.

Cette différence est insignifiante, car les deux excipients remplissent exactement le même rôle. Néanmoins, l'amidon de blé peut contenir des traces de gluten ce qui en fait un excipient à effet notoire.

Le médicament générique Mylan® ne devra donc pas être proposé à la substitution pour les personnes souffrant de maladie cœliaque, et ne devra pas être proposé aux personnes souffrant d'allergie au blé. En revanche pour la population générale, cette différence n'a absolument aucun impact.

**Lubrifiants :** Les lubrifiants employés sont identiques pour tous les médicaments de ce groupe.

**Pelliculage du comprimé :**

Le Stablon® et son auto-générique tianeptine Biogaran® utilisent un enrobage gastrosoluble contenant du saccharose.

Tianeptine Mylan®, utilise un pelliculage à base de polymère dérivé vinylique gastrosoluble, ne contenant pas de saccharose, il représente donc une alternative pour les personnes intolérantes à certains sucres.

**Aspect physique des comprimés**

Les RCP ne renseignent pas sur l'aspect physique des comprimés. Toutefois étant donné les compositions en colorant, il est possible de supposer que tous les comprimés sont blancs au sein de ce groupe. Seule la forme et la taille des comprimés peuvent ne pas être identiques selon le médicament observé.

**Conclusion :**

Ce groupe générique contient une formule identique au princeps, Stablon®, et une seconde où l'amidon de blé remplace l'amidon de maïs.

Les principales différences reviennent aux différents EEN contenus dans les formulations et aux pelliculages/enrobages de compositions diverses.

La présence d'un auto-générique facilite la substitution pour le pharmacien qui dispose de l'argument de la composition identique, tandis que tianeptine Mylan® représente une alternative pour les personnes intolérantes au saccharose.

5.3.10. Groupe générique : Prozac® - Fluoxétine 20 mg comprimé dispersible sécable

SPECIALITE COMPRIME DISPERSIBLE	PRINCEPS PROZAC®	GENERIQUE 1 FLUOXETINE ARROW®	GENERIQUE 2 FLUOXETINE BIOGARAN®	GENERIQUE 3 FLUOXETINE CRISTERS®	GENERIQUE 4 FLUOXETINE EURO GENERICS®	GENERIQUE 5 FLUOXETINE MYLAN®
<b>Substance active</b> = 20mg de fluoxétine base	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl
<b>Comprimé nu</b> Diluants/Liants	Cellulose microcristalline Mannitol <b>Sorbitol</b>	Cellulose microcristalline	Mannitol	Cellulose microcristalline Hypromellose	Mannitol	Cellulose microcristalline
<b>Arômes/Edulcorants</b>	Saccharine sodique Arôme anis Arôme menthe	Nd <sup>a</sup>	Saccharine sodique <b>Arôme menthe poivrée</b> <b>(contient sorbitol + E220</b> <b>Dioxyde de soufre ; agent</b> <b>conservateur)</b>	<b>Aspartam (E951)</b> Arôme menthe poivrée Arôme abricot	Saccharine sodique <b>Arôme menthe poivrée</b> <b>(contient sorbitol + E220</b> <b>Dioxyde de soufre ; agent</b> <b>conservateur)</b>	Saccharine sodique Arôme menthe poivrée
<b>Délimitant(s)</b>	Crospovidone Amidon de maïs prégélatinisé	Croscarmellose sodique	Croscarmellose sodique	Acide alginique Laurylsulfate de sodium (agent mouillant)	Croscarmellose sodique	Crospovidone Amidon de maïs
<b>Lubrifiant(s)</b>	Stéarylfumarate de sodium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre
<b>Aspect final du comprimé</b>	Dispersible sécable blanc, forme allongée	Dispersible sécable	Dispersible sécable banc, oblong biconvexe	Dispersible sécable	Dispersible sécable blanc, oblong biconvexe	Dispersible sécable
<b>Observations</b>	Princeps Composition des arômes non détaillée	Arome non décrit Absence d'EEN		Composition des arômes non détaillée		Absence d'EEN

Dans tous les médicaments du groupe générique du Prozac®, le mannitol n'est pas considéré comme EEN, car il est en quantité inférieure à 10g.

<sup>a</sup> = Non disponible

SPECIALITE COMPRIME DISPERSIBLE	PRINCEPS PROZAC®	GENERIQUE 6 FLUOXETINE SANDOZ®	GENERIQUE 7 FLUOXETINE TEVA®	GENERIQUE 8 FLUOXETINE ZENTIVA®	GENERIQUE 9 FLUOXETINE ZYDUS®
<b>Substance active</b> = 20mg de fluoxétine base	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl
<b>Comprimé nu</b> <b>Diluants/Liants</b>	Cellulose microcristalline Mannitol <b>Sorbitol</b>	Cellulose microcristalline <b>Lactose monohydraté</b>	Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline Hypromellose
<b>Arômes/Edulcorants</b>	Saccharine sodique Arôme anis Arôme menthe	Saccharine sodique Cyclamate de sodium Arôme prune <b>Arôme menthe poivrée (contient du glucose)</b>	Nd <sup>a</sup>	Nd <sup>a</sup>	<b>Aspartam (E951)</b> Arôme menthe poivrée Arôme abricot
<b>Délitant(s)</b>	Crospovidone Amidon de maïs pré-gélatinisé	Crospovidone Amidon de maïs pré-gélatinisé Croscarmellose sodique	Croscarmellose sodique	Croscarmellose sodique	Acide alginique Laurylsulfate de sodium (agent mouillant)
<b>Lubrifiants</b>	Stéarylfumarate de sodium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre
<b>Aspect final du comprimé</b>	Dispersible sécable blanc, forme allongée	Dispersible sécable banc, rond biconvexe	Dispersible sécable	Dispersible sécable	Dispersible sécable
<b>Observations</b>	Princeps Composition des arômes non détaillée		Arome non décrit Absence d'EEN	Arome non décrit Absence d'EEN	Composition des arômes non détaillée

Dans tous les médicaments du groupe générique du Prozac®, le mannitol n'est pas considéré comme EEN, car il est en quantité inférieure à 10g.

<sup>a</sup> = Non disponible.

Tableaux 33 : Groupe générique Prozac® 20 mg – Fluoxétine comprimé dispersible sécable

### 5.3.10.1. Commentaires sur le groupe générique Prozac® 20 mg – Fluoxétine cp dispersible

Le groupe générique du Prozac® comprimé possède neuf médicaments génériques actuellement sur le marché comprenant en réalité cinq formules.

#### **Principe actif :**

Tous les fabricants utilisent la fluoxétine sous forme chlorhydrate.

#### **Diluants :**

Toutes les formulations, y compris celle de la spécialité princeps, contiennent la cellulose microcristalline.

En complément de ce diluant, on retrouve en plus et selon les spécialités, du lactose, du mannitol, du sorbitol et de l'hypromellose. Dans tous les cas de figure, le lactose est un EEN. De la même façon que le mannitol, le sorbitol est considéré comme EEN en fonction de sa proportion dans les formulations (61).

#### **Arômes et édulcorants :**

La menthe poivrée est l'arôme le plus souvent présent dans les spécialités de ce groupe générique. On retrouve également les arômes de prune, d'anis et d'abricot. Il est à noter que la composition de ces arômes est souvent complexe, et n'est pas détaillée dans les RCP des spécialités. Il faut garder en mémoire que certains de ces arômes peuvent contenir des EEN. En effet l'arôme menthe poivrée des laboratoires Biogaran® et EG® contiennent du sorbitol et l'arôme menthe poivrée du laboratoire Sandoz® contient du glucose, tous deux considérés comme EEN.

Fluoxétine des laboratoires Cisters® et Zydus® contiennent également un EEN, l'aspartam (E951). Au cours de son activité le pharmacien devra être vigilant au moment de la substitution, en tenant compte de la présence de tels EEN.

#### **Délitant :**

Tous les laboratoires proposent au moins l'un des quatre agents délitants suivant, croscarmellose sodique, crospovidone, amidon de maïs, ou acide alginique. Etant donné que toutes les spécialités médicamenteuses du groupe sont dispersibles, le critère principal est que le médicament se disperse correctement dans l'eau.

Les spécialités de ce groupe répondent aux critères d'acceptation de la Pharmacopée Européenne, ces différences d'emploi d'agent de délitement sont tout à fait acceptables.

**Lubrifiants :**

La plupart des spécialités de ce groupe utilisent le stéarate de magnésium associé à de la silice colloïdale anhydre comme agent lubrifiant. Quand le stéarate de magnésium n'est pas utilisé, il est remplacé par du stéarylfumarate de sodium.

**Aspect Physique du comprimé :**

Tous les comprimés du groupe de médicaments génériques sont dispersibles et de couleur blanche mais la forme des comprimés peut légèrement varier.

**Conclusion :**

Dans ce groupe, les médicaments emploient des excipients fréquemment utilisés. Bien souvent, seul un excipient remplace un autre pour remplir une fonction lorsque les formules sont comparées deux à deux. Les comprimés de Fluoxétine Arrow®, Mylan®, Teva® ou encore Zentiva® ne contiennent aucun EEN dans leur formulation. Ils proposent une alternative au médicament princeps pour les personnes intolérantes aux différents excipients à effet notoire.

5.3.11. Groupe générique : Prozac® - Fluoxétine 20 mg gélule

SPECIALITE GELULE	PRINCEPS PROZAC®	GENERIQUE 1 FLUOXETINE ACCORD®	GENERIQUE 2 FLUOXETINE ALMUS®	GENERIQUE 3 FLUOXETINE ALTER®	GENERIQUE 4 FLUOXETINE ARROW®	GENERIQUE 5 FLUOXETINE BIOGARAN®	GENERIQUE 6 FLUOXETINE CRISTERS®	GENERIQUE 7 FLUOXETINE EURO GENERICs®	GENERIQUE 8 FLUOXETINE EVOLUGEN®
<b>Substance active</b> = 20mg de fluoxétine base	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl
<b>Remplissage gélule</b>	Amidon de maïs	Amidon de maïs prégélatinisé	Amidon de maïs prégélatinisé	Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline	Amidon de maïs prégélatinisé	Amidon de maïs	Amidon de maïs prégélatinisé	Amidon de maïs prégélatinisé
<b>Diluants</b>			<b>Lactose monohydraté</b>	<b>Lactose monohydraté</b>	<b>Lactose monohydraté</b>	<b>Lactose monohydraté</b>			
<b>Lubrifiant(s)</b>	Huile de silicone	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Talc purifié	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium	Diméticone	Diméticone 350	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Talc
<b>Enveloppe gélule</b>	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine
<b>Composition de l'enveloppe</b>	Bleu patenté V (E131) Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Carmin d'indigo (E132) Jaune de quinoléine (E104) Erythrosine (E127) Dioxyde de titane (E171)	Indigotine (E132) Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Carmin indigo (E132) Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171) Jaune de quinoléine (E104)	Indigotine (E132) Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171) Jaune de quinoléine (E104)	Indigotine (E132) Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Bleu patenté V (E131) Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Bleu patenté V (E131) Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Indigotine (E132) Jaune de quinoléine (E104) Erythrosine (E127) Dioxyde de titane (E171)
<b>Aspect de la gélule</b>	Gélule blanc cassé et verte	Gélule vert pâle/jaune taille 3	Gélule	Gélule	Gélule	Gélule	Gélule	Gélule	Gélule
<b>Observations</b>	Princeps		Présence d'EEN	Présence d'EEN	Présence d'EEN	Présence d'EEN	Formule identique au princeps	Formule identique au princeps	

SPECIALITE GELULE	PRINCEPS PROZAC®	GENERIQUE 9 FLUOXETINE LBR®	GENERIQUE 10 FLUOXETINE MYLAN®	GENERIQUE 11 FLUOXETINE RANBAXY®	GENERIQUE 12 FLUOXETINE SANDOZ®	GENERIQUE 13 FLUOXETINE TEVA®	GENERIQUE 14 FLUOXETINE ZENTIVA®	GENERIQUE 15 FLUOXETINE ZYDUS®
<b>Substance active</b> = 20mg de fluoxétine base	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl	Fluoxétine HCl
<b>Remplissage gélule</b>	Amidon de maïs	Amidon de maïs prégélatinisé	Amidon de maïs <b>Lactose</b>	Amidon de maïs prégélatinisé	Cellulose microcristalline <b>Lactose</b> <b>monohydraté</b>	Amidon de maïs prégélatinisé	Amidon de maïs prégélatinisé	Amidon de maïs prégélatinisé
<b>Diluants</b>								
<b>Lubrifiant(s)</b>	Huile de silicone	-	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Talc	-	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Siméthicone (émulsion à 30%) Silice colloïdale anhydre	Diméticone	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Talc
<b>Enveloppe de la gélule</b>	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine
<b>Composition de l'enveloppe</b>	Bleu patenté V (E131) Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Bleu brillant (E133) Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Silice colloïdale anhydre Laurylsulfate de sodium Bleu brillant (E133) Jaune de quinoléine (E104) Dioxyde de titane (E171) Indigotine(E132) Erythrosine (E127)	Bleu brillant (E133) Oxyde de fer jaune (E172)) Dioxyde de titane (E171)	Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Indigotine (E132) Dioxyde de titane (E171)	Bleu patenté V (E131) Dioxyde de titane (E171) Erythrosine (E127)	Indigotine (E132) Jaune de quinoléine (E104) Erythrosine (E127) Dioxyde de titane (E171)
<b>Aspect de la gélule</b>	Gélule blanc cassé et verte	Gélule	Gélule opaque corps vert clair et coiffe violette	Gélule	Gélule	Gélule	Gélule	Gélule
<b>Observations</b>	Princeps		Présence d'EEN		Présence d'EEN		Formule identique au princeps	

Tableaux 34 : Groupe générique Prozac® 20 mg – Fluoxétine gélule

### 5.3.11.1. Commentaires sur le groupe générique Prozac® 20 mg – Fluoxétine gélule

Le groupe générique du Prozac® 20mg en gélule possède 15 médicaments génériques actuellement commercialisés. Ce groupe comporte trois médicaments génériques identiques à celle du princeps : ceux des laboratoires Cristers®, EG®, et Zentiva®. L'observation des compositions permet de dénombrer huit formules différentes de celle de la spécialité princeps.

#### **Principe actif :**

La fluoxétine est utilisée sous sa forme chlorhydrate par tous les fabricants.

#### **Diluants :**

L'amidon de maïs, qu'il soit sous sa forme simple ou prégélatinisé est utilisé dans 14 des formulations de ce groupe. L'amidon prégélatinisé est un amidon classique qui a été traité mécaniquement ou chimiquement afin de la rendre plus fluide, ce traitement n'impacte pas sur la mise à disposition du PA (123). Le lactose (EEN) est employé dans six formules.

#### **Lubrifiants :**

On voit que dans ce groupe plusieurs formulations utilisent des lubrifiants habituels : talc, stéarate de magnésium et silice colloïdale, tandis que certaines n'en contiennent pas, c'est le cas des gélules LBR® et Ranbaxy®. Leur rôle est ici d'améliorer les caractéristiques rhéologiques des poudres pour favoriser le bon remplissage des gélules. Selon les caractéristiques des autres excipients utilisés il est normal que le type et la quantité de lubrifiant puisse varier afin d'assurer le bon écoulement des poudres.

#### **Aspect physique des gélules :**

Toutes les gélules sont à base de gélatine, mais les colorants varient. La couleur, et le calibre des gélules ne sont pas systématiquement renseignés dans les RCP. Cependant l'analyse des formules permet d'affirmer que les gélules d'au moins deux groupes génériques ont la même couleur que celle du Prozac®. L'enveloppe de la gélule du laboratoire Mylan® utilise des adjuvants technologiques, le laurylsulfate de sodium, dans la solution de gélatine. Cela a pour but d'améliorer la mise en forme de cette solution sur les moules de fabrication (123).

#### **Conclusion :**

La composition des gélules est simple et les formulations proposées sont relativement homogènes. Les principales différences de formulation, reposent sur la nature des diluants, la présence d'EEN et les variations de colorants.

5.3.12. Groupe générique : Zoloft® - Sertraline 50 mg gélule

SPECIALITE GELULE	PRINCEPS ZOLOFT®	GENERIQUE 1 SERTRALINE ALMUS®	GENERIQUE 2 SERTRALINE ALTER®	GENERIQUE 3 SERTRALINE ARROW®	GENERIQUE 4 SERTRALINE BIOGARAN®	GENERIQUE 5 SERTRALINE CRISTERS®	GENERIQUE 6 SERTRALINE EURO GENERICS®	GENERIQUE 7 SERTRALINE EVOLUGEN®
<b>Substance active</b> = 50mg de sertraline base	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl
<b>Remplissage gélule</b>	<b>Lactose anhydre</b>	<b>Lactose anhydre</b>	<b>Lactose anhydre</b>	<b>Lactose anhydre</b>	<b>Lactose anhydre</b>	<b>Lactose anhydre</b>	<b>Lactose anhydre</b>	<b>Lactose anhydre</b>
<b>Diluant(s)</b>								
<b>Lubrifiant</b>	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium
<b>Agent mouillant</b>	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium
<b>Délitant(s)</b>	Amidon de maïs	Amidon pré-gélatinisé	Amidon de maïs pré-gélatinisé	Amidon de maïs pré-gélatinisé	Amidon de maïs pré-gélatinisé	Amidon de maïs pré-gélatinisé	Amidon de maïs Carboxyméthylamidon sodique	Amidon de maïs pré-gélatinisé
<b>Enveloppe gélule Composition de l'enveloppe</b>	Gélatine Jaune de quinoléine (E104) <b>Jaune orangé S (E110)</b> Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Jaune de quinoléine (E104) Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Jaune de quinoléine (E104) <b>Jaune orangé S (E110)</b> Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Jaune de quinoléine (E104) Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Jaune de quinoléine (E104) <b>Jaune orangé S (E110)</b> Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Jaune de quinoléine (E104) <b>Jaune orangé S (E110)</b> Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Dioxyde de titane (E171)
<b>Aspect de la gélule</b>	Gélule jaune et blanche	Gélule	Gélule opaque jaune et blanche	Gélule	Gélule	Gélule	Gélule	Gélule
<b>Observations</b>	Princeps	Formule similaire au princeps (mais avec un EEN en moins)	Formule similaire au princeps (mais avec un EEN en moins)	Formule similaire au princeps	Formule similaire au princeps (mais avec un EEN en moins)		Délitant supplémentaire	Formule similaire au princeps (mais avec un EEN en moins)

SPECIALITE GELULE	PRINCEPS ZOLOFT®	GENERIQUE 8 SERTRALINE MYLAN®	GENERIQUE 9 SERTRALINE PFIZER®	GENERIQUE 10 SERTRALINE RANBAXY®	GENERIQUE 11 SERTRALINE SANDOZ®	GENERIQUE 12 SERTRALINE TEVA®	GENERIQUE 13 SERTRALINE ZENTIVA®	GENERIQUE 14 SERTRALINE ZYDUS®
<b>Substance active</b> = 50mg de sertraline base	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl
<b>Remplissage gélule</b>	Lactose anhydre	Lactose anhydre	Lactose anhydre	Lactose anhydre	Lactose anhydre	Lactose anhydre	Lactose anhydre	Lactose anhydre
<b>Diluant(s)</b>								
<b>Lubrifiant</b>	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium
<b>Agent mouillant</b>	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium
<b>Délitant(s)</b>	Amidon de maïs	Amidon de maïs prégélatinisé	Amidon de maïs	Amidon de maïs Carboxyméthylamidon sodique	Amidon de maïs Carboxyméthylamidon sodique	Amidon de maïs prégélatinisé	Amidon de maïs prégélatinisé	Amidon prégélatinisé
<b>Enveloppe gélule Composition de l'enveloppe</b>	Gélatine Jaune de quinoléine (E104) <b>Jaune orangé S (E110)</b> Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Jaune de quinoléine (E104) <b>Jaune orangé S (E110)</b> Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Jaune de quinoléine (E104) <b>Jaune orangé S (E110)</b> Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Jaune de quinoléine (E104) <b>Jaune orangé S (E110)</b> Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Jaune de quinoléine (E104) <b>Jaune orangé S (E110)</b> Dioxyde de titane (E171)
<b>Aspect de la gélule</b>	Gélule jaune et blanche	Gélule	Gélule jaune et blanche	Gélule	Gélule	Gélule	Gélule	Gélule
<b>Observations</b>	Princeps	Formule similaire au princeps (mais avec un EEN en moins)	Formule identique au princeps (auto générique)	Délitant supplémentaire	Délitant supplémentaire	Formule similaire au princeps (mais avec un EEN en moins)	Formule similaire au princeps (mais avec un EEN en moins)	

Tableaux 35 : Groupe générique Zoloft® 50 mg – Sertraline gélule

### 5.3.12.1. Commentaires sur le groupe générique Zoloft® 50 mg - Sertraline

Il existe dans ce groupe générique 14 spécialités génériques. Il s'agit d'un groupe très homogène, avec une formule identique en tout point au médicament princeps, et sept formules qui ont retiré un EEN de l'enveloppe de la gélule tout en maintenant le reste de la formulation identique au médicament de référence.

**Principe actif :** Les fabricants de ce groupe utilisent tous du chlorhydrate de sertraline comme PA.

**Diluants :**

Le lactose anhydre(EEN) est présent dans toutes les formulations, en tant que seul diluant.

**Délitant :**

Qu'elles soient princeps ou génériques, toutes les spécialités du groupe utilisent des dérivés de l'amidon en tant que délitant, sous forme d'amidon simple, prégélatinisé ou encore sous forme de carboxyméthylamidon sodique. Ils permettent un meilleur délitement du contenu de la gélule, qu'il s'agisse de granulés ou de poudre, afin de favoriser la solubilisation du principe actif.

**Lubrifiants :**

Le stéarate de magnésium est l'unique lubrifiant utilisé dans toutes les gélules du groupe.

**Aspect physique des gélules :**

Toutes les gélules des différents fabricants sont à base de gélatine. La coloration des gélules est identique à celle du médicament princeps pour huit formulations, où les colorants sont les mêmes, jaune de quinoléine (E104), jaune orangé S (E110), et dioxyde de titane. Le jaune orangé S (E110) est un EEN, un colorant azoïque qui peut provoquer des réactions allergiques.

Sept laboratoires proposent une formulation dépourvue du colorant E110, ce qui représente une alternative pour les patients intolérants.

Dans ce groupe, peu de données sont disponibles dans les RCP quant à l'aspect des gélules. Toutefois avec la composition qualitative en colorants il est possible de déterminer que sept médicaments génériques sont de même couleur que le Zoloft®. Certains médicaments génériques utilisent d'autres colorants, mais ils restent dans les mêmes nuances de couleur. On peut donc légitimement penser que ces médicaments génériques auront sensiblement le même aspect physique que celui du médicament princeps.

**Conclusion :**

Dans ce groupe les formulations sont homogènes et utilisent des excipients similaires à ceux utilisés pour la spécialité princeps.

5.3.13. Groupe générique : Zoloft® - Sertraline 25 mg gélule

SPECIALITE GELULE	PRINCEPS ZOLOFT®	GENERIQUE 1 SERTRALINE ARROW®	GENERIQUE 2 SERTRALINE BIOGARAN®	GENERIQUE 3 SERTRALINE CRISTERS®	GENERIQUE 4 SERTRALINE EURO GENERICS®	GENERIQUE 5 SERTRALINE MYLAN®	GENERIQUE 6 SERTRALINE PFIZER®
<b>Substance active</b> = 25mg de sertraline base	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl
<b>Remplissage gélule</b>	Lactose anhydre	Lactose anhydre	Lactose anhydre	Lactose anhydre	Lactose anhydre	Lactose anhydre	Lactose anhydre
<b>Diluants</b>							
<b>Agent mouillant</b>	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium
<b>Lubrifiants</b>	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium
<b>Délitant(s)</b>	Amidon de maïs	Amidon de maïs pré-gélatinisé	Amidon pré-gélatinisé	Amidon de maïs pré-gélatinisé	Amidon de maïs Carboxyméthylamidon sodique	Amidon de maïs pré-gélatinisé	Amidon de maïs
<b>Enveloppe gélule</b>	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine
<b>Composition de l'enveloppe</b>	Dioxyde de titane (E171)	Jaune de quinoléine (E104) <b>Jaune orangé S (E110)</b> Dioxyde de titane (E171)	Dioxyde de titane (E171)	Laurylsulfate de sodium Dioxyde de titane (E171)	Dioxyde de titane (E171)	Dioxyde de titane (E171)	Dioxyde de titane (E171)
<b>Aspect de la gélule</b>	Gélule	Gélule	Gélule	Gélule	Gélule	Gélule	Gélule
<b>Observations</b>	Princeps	Présence d'un EEN en plus Colorants différents	Formule similaire au princeps	Formule similaire au princeps		Formule similaire au princeps	Formule identique au princeps (auto-générique)

<b>SPECIALITE GELULE</b>	<b>PRINCEPS ZOLOFT®</b>	<b>GENERIQUE 7 SERTRALINE RANBAXY®</b>	<b>GENERIQUE 8 SERTRALINE SANDOZ®</b>	<b>GENERIQUE 9 SERTRALINE TEVA®</b>	<b>GENERIQUE 10 SERTRALINE ZENTIVA®</b>	<b>GENERIQUE 11 SERTRALINE ZYDUS®</b>
<b>Substance active</b> = 25mg de sertraline base	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl	Sertraline HCl
<b>Remplissage gélule</b> Diluants	<b>Lactose anhydre</b>	<b>Lactose anhydre</b>	<b>Lactose anhydre</b>	<b>Lactose anhydre</b>	<b>Lactose anhydre</b>	<b>Lactose anhydre</b>
<b>Agent mouillant</b>	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium
<b>Lubrifiants</b>	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium
<b>Délitant(s)</b>	Amidon de maïs	Amidon de maïs Carboxyméthylamidon sodique	Amidon de maïs Carboxyméthylamidon sodique	Amidon de maïs prégélatinisé	Amidon de maïs prégélatinisé	Amidon pré-gélatinisé
<b>Enveloppe gélule</b> Composition de l'enveloppe	Gélatine Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Laurylsulfate de sodium Dioxyde de titane (E171)
<b>Aspect de la gélule</b>	Gélule	Gélule	Gélule	Gélule	Gélule	Gélule
<b>Observations</b>	Princeps			Formule similaire au princeps	Formule similaire au princeps	Formule similaire au princeps

Tableaux 36 : Groupe générique Zoloft® 25 mg – Sertraline gélule

### 5.3.13.1. Commentaires sur le groupe générique Zoloft® 25 mg - Sertraline

Onze médicaments génériques de la spécialité Zoloft® 25 mg sont commercialisés. Il existe un auto-générique du princeps. Sertraline Pfizer®, et cinq laboratoires proposent une formule quasi-identique à celle du princeps avec un simple changement de la forme d'amidon utilisée.

Au total ce sont cinq formules différentes qui sont employées.

#### **Principe actif :**

Comme pour le dosage à 50 mg, le chlorhydrate de sertraline est mis en œuvre dans toutes les spécialités.

#### **Diluants :**

Voir commentaire Sertraline 50 mg.

#### **Délitant :**

Voir commentaire Sertraline 50 mg.

#### **Lubrifiants :**

Voir commentaire Sertraline 50 mg.

#### **Aspect physique des gélules :**

Dans ce groupe générique, toutes les gélules sont à base de gélatine et de dioxyde de titane. Seul sertraline Arrow® dosé à 25 mg utilise plusieurs colorants, dont le jaune orangé S (EEN). Il est possible de supposer que le médicament princeps ainsi que 10 des 11 médicaments génériques auront le même aspect, probablement une gélule blanche, de par la présence de dioxyde de titane.

Sertraline Arrow® 25 mg doit avoir une teinte jaune orangé. Toutefois les colorants employés dans cette formule sont identiques à ceux de la gélule de Zoloft® 50 mg et de sertraline Arrow® 50mg. Il est possible de penser que les gélules de sertraline Arrow® dosées à 25 mg et à 50 mg auront le même aspect physique, ce qui peut être de nature à provoquer des confusions si un patient passe d'un dosage à l'autre.

Le pharmacien devra donc être particulièrement vigilant en cas de dispensation de ce médicament générique si le cas se présente.

#### **Conclusion :**

Dans ce groupe de médicaments génériques les formulations sont relativement homogènes et utilisent toutes des excipients similaires à ceux de la spécialité princeps, comme c'est également le cas pour le dosage à 50 mg.

## 5.4. Commentaires généraux pour les formes à libération immédiate solides

Les formes à libération immédiate, comme leur nom l'indique, mettent à disposition le principe actif immédiatement dans l'organisme après ingestion, dès l'arrivée dans l'estomac.

Leur composition est généralement simple : ils contiennent des diluants, des liants, des lubrifiants, des délitants et des agents d'enrobage.

### 5.4.1. Concernant le noyau des comprimés et le contenu des gélules

#### 5.4.1.1. Les diluants

Ils sont généralement employés en quantité importante dans les formulations, dans une proportion allant de 50 à 95% de la masse globale d'un comprimé/gélule.

Ils possèdent un rôle de remplissage, en augmentant le volume de poudre quand la quantité de principe actif est trop faible pour obtenir un comprimé de taille suffisante ou un remplissage optimal des gélules.

Il est généralement souhaité que ces excipients soient hydrosolubles dans les formes orales solides et qu'ils soient inerte vis à vis du principe actif.

Etant donné l'importance de leur proportion dans un(e) comprimé/gélule, il semble probable que lorsqu'ils sont mal choisis, il puisse influencer la biodisponibilité du principe actif.

Le changement de diluants peut également influencer sur la vitesse de dissolution des comprimés.

Il résulte de l'analyse des différents groupes génériques, que les diluants retrouvés dans les différentes spécialités sont en nombre restreints. On retrouve majoritairement cinq types de diluants :

- Les sucres : lactose
- Les polyols : mannitol, sorbitol
- Les dérivés cellulosiques : cellulose microcristalline, hypromellose
- Les amidons
- Dérivés minéraux : Hydrogénophosphate de calcium.

Ces diluants sont présents dans la majorité des médicaments présents sur le marché.

Pour être commercialisés, tous les comprimés doivent satisfaire au test de dissolution de la Pharmacopée Européenne. Selon le test de dissolution, 80% du PA doit avoir été libéré dans un intervalle de temps défini à 45 minutes (124). Leur bioéquivalence doit également être démontrée, même si les diluants diffèrent entre les formules.

Dans l'ensemble des formules analysées, les diluants utilisés sont inertes vis-à-vis du principe actif.

Il semble donc que la substitution d'un de ces diluants par un autre soit acceptable d'un point de vue galénique.

#### 5.4.1.2. Les délitants

Les délitants sont utilisés pour assurer le bon délitement du comprimé en milieu aqueux, afin d'assurer la bonne libération du principe actif. Ils représentent entre 5 et 10% de la masse d'un comprimé.

Ces excipients hydrophiles gonflent au contact de l'eau, ce qui va altérer la structure compacte du comprimé.

Cette classe d'excipient est susceptible d'influencer les paramètres pharmacocinétiques du principe actif et particulièrement le  $C_{max}$ . En effet, une désagrégation rapide permet d'augmenter la surface de contact entre le principe actif le milieu de dissolution. Ceci permet alors une dissolution également rapide du PA et donc une réduction du  $T_{max}$ .

Les choix qualitatifs des délitants dans l'ensemble des spécialités génériques ont bien intégré cette dimension importante pour les comprimés à libération immédiate.

En effet, dans l'ensemble des groupes génériques analysés seuls cinq délitants différents sont retrouvés, se divisant en trois familles :

- Les dérivés d'amidon : amidons et carboxyméthylamidon sodique
- Les produits réticulés : crospovidone et croscarmellose sodique
- Les dérivés cellulosiques : cellulose microcristalline (employée de manière anecdotique dans les formules analysées).

Tous ces délitants employés sont considérés comme des agents de désagrégation à action rapide, ce qui permet le respect de la conformité au test de désagrégation décrit dans la Pharmacopée Européenne. Le temps de délitement ne doit pas dépasser 15 min dans un bain d'eau à 37°C, pour les comprimés à libération immédiate. Ceci est un prérequis obligatoire, a priori vérifié pour tous les comprimés commercialisés. Dans ces conditions, le remplacement d'un délitant par un autre est tout à fait acceptable.

#### 5.4.1.3. Les liants

Les liants ont pour rôle principal de favoriser l'adhésion des particules entre elles lors de la compression. Ils sont retrouvés dans des proportions allant de 5 à 10% de la masse d'un comprimé.

Les principaux liants utilisés dans les formules analysées sont le mannitol, l'amidon et le lactose. Il est à noter que ces excipients peuvent avoir un rôle de liants et de diluants.

Ils peuvent influencer indirectement sur les paramètres pharmacocinétiques. Une proportion trop importante de liants peut augmenter la dureté d'un comprimé, ralentissant le temps de désagrégation. Ceci peut aboutir à un allongement du paramètre pharmacocinétique  $T_{max}$ . Cependant, cela reste à relativiser, car comme vu précédemment pour les délitants, toutes les spécialités génériques doivent répondre aux critères édictés par la Pharmacopée Européenne.

#### 5.4.1.4. Les lubrifiants

Les lubrifiants sont des excipients dont le rôle est essentiellement technologique dans l'élaboration des formes solides. Les lubrifiants améliorent l'écoulement des mélanges de poudres avant la compression des comprimés. Dans le cas des gélules, ils aident à leur bon remplissage.

Le terme de lubrifiant englobe en réalité trois fonctions, illustrées par les excipients majoritairement retrouvés dans les formules analysées ci-dessus :

- Les lubrifiants d'écoulement, généralement employés à hauteur de 0,5 à 1% de la masse de la forme solide : c'est le cas de la silice colloïdale anhydre
- Les anti-collages employés entre 1 et 3% de la masse de la forme solide : le talc (hydrophobe)
- Les antifrictions, employés entre 0,5 et 1% de la masse de la forme solide : le stéarate de magnésium et l'acide stéarique (hydrophobes) remplissent ce rôle.

Les spécialités génériques, à l'instar des médicaments princeps, contiennent souvent deux et parfois les trois types de lubrifiants.

Cette classe d'excipient peut influencer sur la mouillabilité des solides pharmaceutiques au contact des fluides biologiques. En proportion importante, supérieure à 5% de la masse du comprimé, cette dernière peut être diminuée. Toutefois, la proportion totale des lubrifiants excède rarement 5%.

Etant donné les faibles proportions employées l'impact sur la mise à disposition du principe actif paraît négligeable. Il ressort également des formules étudiées qu'au sein d'un même groupe génériques les lubrifiants employés diffèrent peu.

#### 5.4.2. Concernant l'enrobage ou le pelliculage des comprimés et de l'enveloppe des gélules

La présence de pelliculage pour un comprimé et l'enveloppe d'une gélule ont plusieurs objectifs. Ils peuvent masquer certains caractères organoleptiques désagréables, comme la présence d'un principe actif amer.

Ils permettent également de faciliter la déglutition lors de la prise du médicament. Ils protègent certains principes actifs sensibles aux UVs ou à l'humidité et permettent une meilleure conservation du médicament. Ils servent également à distinguer les médicaments entre eux, grâce à l'ajout de colorants dans leur composition.

Dans les groupes génériques étudiés il ressort que :

**Concernant les gélules**, dans les comparaisons effectuées, elles sont toujours composées de gélatine. Seule une différence de coloration est alors identifiée, ce qui n'influe en aucun cas sur la mise à disposition du principe actif.

Dans le cas de **comprimés pelliculés à libération immédiate**, différents agents d'enrobage sont mis en œuvre. Les enrobages type dragéification et les pelliculages d'origine polymères, qu'ils soient celluloses, vinyliques ou acryliques génèrent tous des enrobages gastrosolubles. Leurs propriétés de décomposition rapide en milieu stomacal n'entravent pas le délitement des comprimés et donc la dissolution du principe actif.

Leur interchangeabilité pour les formes à libération immédiate est alors parfaitement acceptable.

Au sein d'un même groupe générique, on retrouve des comprimés, souvent de médicament princeps, enrobés par technique de dragéification avec du saccharose. Généralement pour ces princeps, les médicaments génériques proposés sont sous forme des comprimés pelliculés.

La dragéification est une technique multi-étapes ancienne, longue, coûteuse et complexe. Comme les médicaments princeps sont généralement de conception plus ancienne, leurs procédés de fabrications le sont également.

Le pelliculage est une technique beaucoup plus simple et récente. Elle tend à remplacer l'enrobage par dragéification.

Ceci explique que les médicaments génériques, arrivés plus récemment sur le marché, utilisent souvent des techniques de fabrication plus modernes tenant compte des avancées technologiques, en employant un pelliculage à base de polymères.

## 5.5. Les formes à libération modifiée - formes à libération prolongée

### 5.5.1. Groupe générique : Effexor® - Venlafaxine LP 37,5 mg gélule à libération prolongée

#### 5.5.1.1. Contenu des gélules

Bien que tous les médicaments qui composent ce groupe soient sous forme de gélules, le contenu de ces gélules diffère et plusieurs systèmes galéniques à libération prolongée sont mis en œuvre. En effet on trouve dans la gélule soit des minigranules (ou microgranules à libération prolongée), soit de petits comprimés à libération prolongée, soit un unique comprimé à libération prolongée.

Il est important pour comparer les formulations de savoir distinguer deux types de systèmes à libération prolongée, que sont les systèmes réservoirs et les systèmes matriciels.

#### 5.5.1.1.1. Les systèmes réservoirs

Au sein de ce groupe générique, les gélules peuvent contenir deux types de contenu étant des systèmes réservoirs, il s'agit soit :

- de plusieurs petits comprimés à libération prolongée entourés de membranes polymères.
- de minigranules ou de microgranules à LP

Dans les deux cas, le PA est contenu au sein d'un noyau qui est entouré d'une membrane polymère. Le PA va alors diffuser progressivement à travers la membrane au cours du temps, *figures 28, 29*.

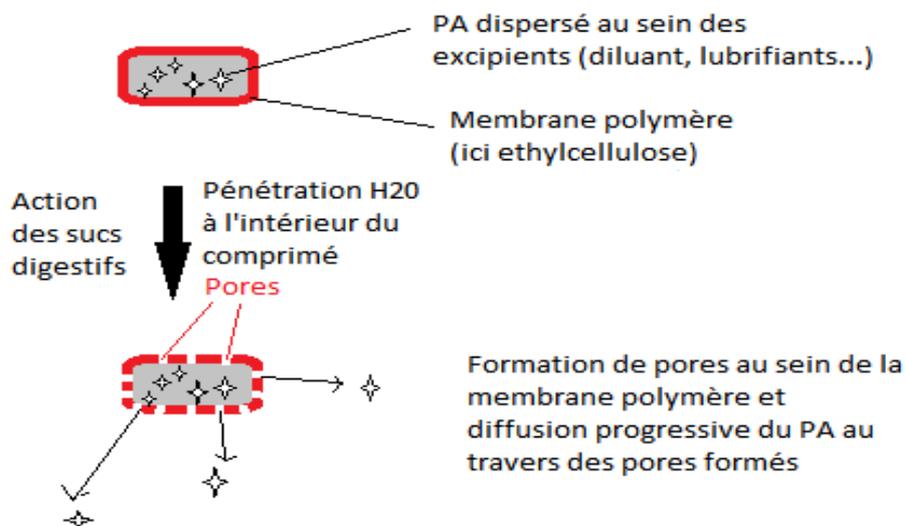


Figure 28 : Mécanisme d'action des petits comprimés à LP réservoirs contenus dans les gélules

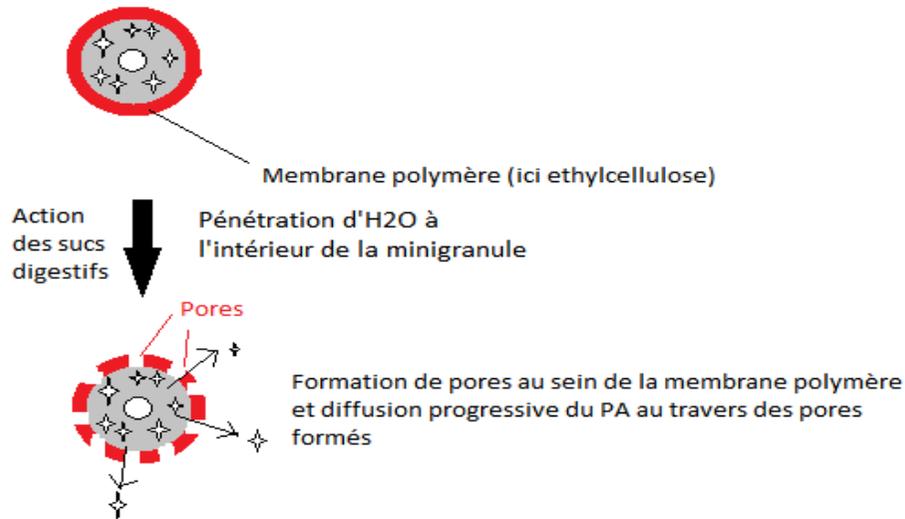


Figure 29 : Mécanisme d'action des minigranules à LP contenues dans les gélules

Concernant les systèmes réservoirs sous forme de minigranules il existe deux sous-types de systèmes au sein de ce groupe générique décrits dans les schémas suivants *figures 30 et 31*.

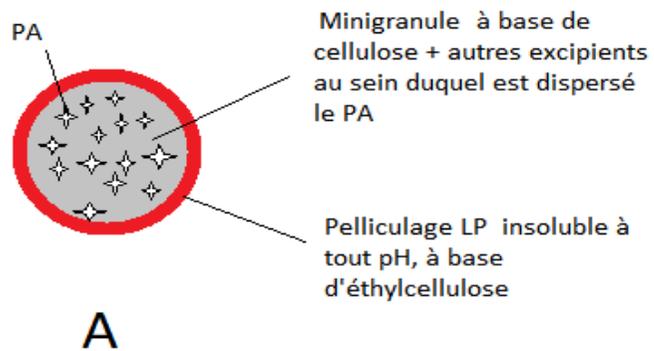


Figure 30 : Minigranules A, système réservoir, le PA est dissout dans une matrice inerte

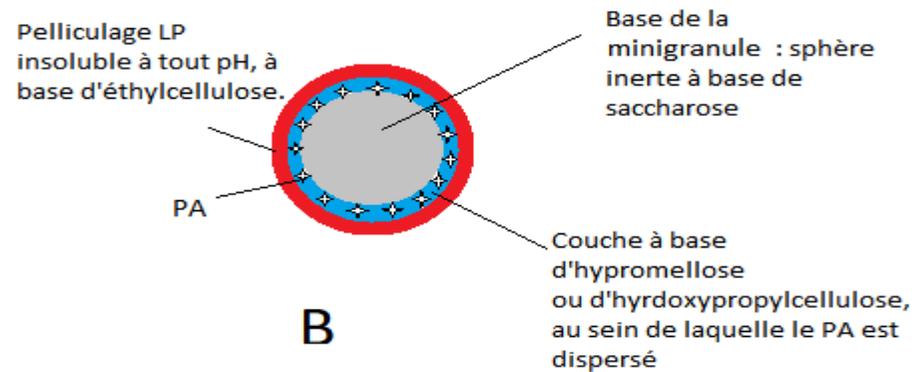


Figure 31 : Minigranules B, système réservoir, le PA est pulvérisé à la surface d'un noyau inerte de saccharose

Dans les deux cas de figure, la libération du principe actif se déroule de manière similaire, comme vu *figure 29*.

### 5.5.1.1.2. Les systèmes matriciels

Plusieurs types de matrice existent, elles peuvent être inertes, hydrophiles, lipophiles, ou encore mixtes. Dans le groupe générique d'Effexor® il semblerait que la matrice soit de type inerte, au vu de la composition en excipients. Dans ce groupe générique certaines gélules contiennent un seul comprimé à libération prolongée qui est composé d'un système matriciel.

Dans les systèmes matriciels inertes, le PA est dispersé dans une matrice polymère qui va progressivement s'éroder au contact des sucs digestifs et larguer le PA progressivement, *figure 32*.

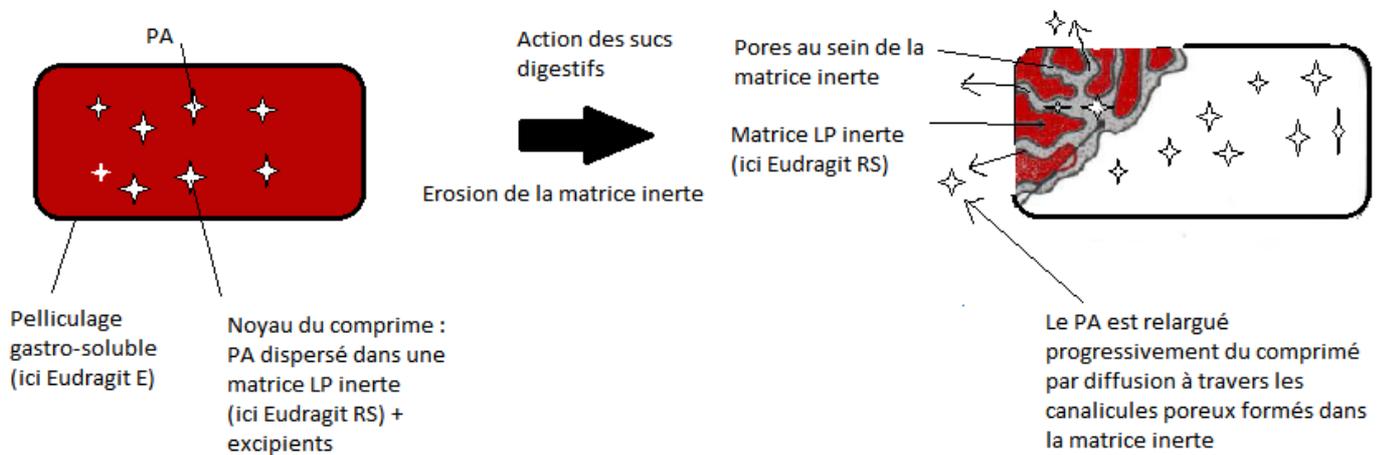


Figure 32 : Mécanisme d'action des comprimés LP matriciels inertes contenus dans les gélules

Peu de données sont disponibles dans les RCP, le contenu de la gélule est toujours décrit, par contre le détail des fonctions des excipients qui constituent le noyau et le pelliculage ne sont pas toujours indiqués. Des hypothèses sont retenues quant au contenu des gélules, tout en restant logiques par rapport à leur formulation.

MÉDICAMENT	PRINCEPS EFFEXOR® LP	GENÉRIQUE 1 VENLAFAXINE ALMUS® LP	GENÉRIQUE 2 VENLAFAXINE ALTER® LP	GENÉRIQUE 3 VENLAFAXINE ARROW® LP	GENÉRIQUE 4 VENLAFAXINE BIOGARAN® LP	GENÉRIQUE 5 VENLAFAXINE BLUEFISH® LP	GENÉRIQUE 6 VENLAFAXINE CRISTERS® LP	GENÉRIQUE 7 VENLAFAXINE EUROGENERICS® LP	GENÉRIQUE 8 VENLAFAXINE EVOLUGEN® LP
Contenu des gélules	Minigranules LP (vérification visuelle)	Plusieurs tout petits comprimés LP	Un seul comprimé LP	Un seul comprimé LP	Plusieurs tout petits comprimés LP	Plusieurs tout petits comprimés LP	Un seul comprimé LP	Minigranules LP	Minigranules LP
Type de système LP	Système réservoir : minigranules de type A	Système réservoir	Système matriciel	Système matriciel	Système réservoir	Système réservoir	Système matriciel	Système réservoir : minigranules de type B	Système réservoir : minigranules de type B

MÉDICAMENT	GENÉRIQUE 9 VENLAFAXINE KRKA® LP	GENÉRIQUE 10 VENLAFAXINE MYLAN® LP	GENÉRIQUE 11 VENLAFAXINE PFIZER® LP	GENÉRIQUE 12 VENLAFAXINE RANBAXY® LP	GENÉRIQUE 13 VENLAFAXINE SANDOZ® LP	GENÉRIQUE 14 VENLAFAXINE TEVA® LP	GENÉRIQUE 15 VENLAFAXINE ZENTIVA® LP	GENÉRIQUE 16 VENLAFAXINE ZYDUS® LP
Contenu des gélules	Minigranules LP	Un seul comprimé LP	Minigranules LP	Plusieurs tout petits comprimés LP	Un seul comprimé LP	Minigranules LP	Minigranules LP	Minigranules LP
Type de système LP	Système réservoir : minigranules de type B	Système matriciel	Système réservoir : minigranules de type A	Système réservoir	Système matriciel	Système réservoir : minigranules de type B	Système réservoir : minigranules de type B	Système réservoir : minigranules de type B

Tableaux 37 : Contenu des gélules du groupe générique Effexor® LP 37,5 mg - Venlafaxine 37,5 mg

Dans chacun des tableaux suivants sont comparés au médicament princeps, les médicaments génériques qui présentent le même type de système à libération prolongée.

Les formulations qui n'utilisent pas de minigranules ne seront pas dans le même tableau que le princeps car selon ces différents choix technologiques, il est difficile de pouvoir comparer les différents excipients rôle à rôles. Les minigranules LP en gélules correspondent au [tableau 38](#), les mini comprimés LP en gélule correspondent au [tableau 39](#) et le comprimé matriciel en gélule correspond au [tableau 40](#).

5.5.1.2. Systèmes réservoirs : gélules contenant des minigranules LP : Effexor® - Venlafaxine LP 37,5mg

SPECIALITE GELULE LP	PRINCEPS EFFEXOR® LP	GENERIQUE 7 VENLAFAXINE EUROGENERICS® LP	GENERIQUE 8 VENLAFAXINE EVOLUGEN® LP	GENERIQUE 9 VENLAFAXINE KRKA® LP	GENERIQUE 11 VENLAFAXINE PFIZER® LP	GENERIQUE 14 VENLAFAXINE TEVA® LP	GENERIQUE 15 VENLAFAXINE ZENTIVA® LP	GENERIQUE 16 VENLAFAXINE ZYDUS® LP
<b>Substance active</b>	Venlafaxine HCl	Venlafaxine HCl	Venlafaxine HCl	Venlafaxine HCl	Venlafaxine HCl	Venlafaxine HCl	Venlafaxine HCl	Venlafaxine HCl
<b>Contenu gélule</b>	Cellulose microcristalline	<b>Sphères de sucres (saccharose)</b>	<b>Sphères de sucres (saccharose)</b>	<b>Saccharose</b>	Cellulose microcristalline	<b>Saccharose</b>	<b>Sphères de sucres (saccharose)</b>	<b>Sphères de sucres (saccharose)</b>
<b>Noyau des minigranules</b>	Talc Hypromellose			Amidon de maïs	Talc Hypromellose	Amidon de maïs		
<b>Lubrifiant(s)</b>	-	Silice colloïdale anhydre Talc	Silice colloïdale anhydre Talc	Talc	-	Talc	Silice colloïdale anhydre Talc	Silice colloïdale anhydre Talc
<b>Agent de fixation du PA (si présents)</b>	-	Hydroxypropyl-cellulose Hypromellose	Hydroxypropyl-cellulose Hypromellose	Hydroxypropyl-cellulose Povidone	-	Hydroxypropyl-cellulose Povidone	Hydroxypropyl-cellulose Hypromellose	Hydroxypropyl-cellulose Hypromellose
<b>Membrane polymère</b>	Ethylcellulose	Ethylcellulose	Ethylcellulose	Ethylcellulose	Ethylcellulose	Ethylcellulose	Ethylcellulose	Ethylcellulose
<b>Enveloppe gélule</b>	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine
<b>Composition de l'enveloppe</b>	Oxyde de fer : rouge, noir, jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Laurylsulfate de sodium <b>Rouge ponceau (E124)</b> Jaune de quinoléine (E104) Dioxyde de titane (E171)	Laurylsulfate de sodium <b>Rouge ponceau (E124)</b> Jaune de quinoléine (E104) Dioxyde de titane (E171)	Oxyde de fer rouge (E172) Dioxyde de titane (E171)	Oxyde de fer : rouge, noir, jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Oxyde de fer rouge (E172) Dioxyde de titane (E171)	Laurylsulfate de sodium <b>Rouge ponceau (E124)</b> Jaune de quinoléine (E104) Dioxyde de titane (E171)	Laurylsulfate de sodium <b>Rouge ponceau (E124)</b> Jaune de quinoléine (E104) Dioxyde de titane (E171)
<b>Aspect de la gélule</b>	Gélule LP opaque bicolore gris claire et pêche	Gélule LP bicolore orange et transparent, contenant des granules blancs/blanc-cassés	Gélule LP bicolore orange et transparent, contenant des granules blancs/blanc-cassés	Gélule LP opaque bicolore blanche et brun-rose contenant des granules blanc cassé	Gélule LP opaque bicolore gris claire et pêche	Gélule LP opaque bicolore blanche et brun-rose contenant des granules blanc cassé	Gélule LP bicolore orange et transparent, contenant des granules blancs/blanc-cassés	Gélule LP
<b>Observations</b>	Princeps	Présence de 2 EEN supplémentaires	Présence de 2 EEN supplémentaires		<b>Formule identique au princeps : Auto-générique</b>		Présence de 2 EEN supplémentaires	Présence de 2 EEN supplémentaires

Tableau 38 : Systèmes réservoirs : gélules contenant des minigranules LP dans le groupe générique Effexor® - Venlafaxine LP 37,5mg

5.5.1.3. *Systèmes réservoirs : gélules contenant plusieurs petits comprimés LP dans le groupe générique Effexor® - Venlafaxine LP 37,5mg*

<b>SPECIALITE</b> GELULE LP	<b>GENERIQUE 1</b> VENLAFAXINE ALMUS® LP	<b>GENERIQUE 4</b> VENLAFAXINE BIOGARAN® LP	<b>GENERIQUE 5</b> VENLAFAXINE BLUEFISH® LP	<b>GENERIQUE 12</b> VENLAFAXINE RANBAXY® LP
<b>Substance active</b>	Venlafaxine HCl	Venlafaxine HCl	Venlafaxine HCl	Venlafaxine HCl
<b>Contenu gélule</b> Noyau du comprimé	Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline Povidone	Cellulose microcristalline Povidone
<b>Lubrifiants</b>	Silice colloïdale anhydre Talc	Silice colloïdale anhydre Talc	Silice colloïdale anhydre Stéarate de magnésium Talc	Silice colloïdale anhydre Stéarate de magnésium Talc
<b>Pelliculage :</b> <b>Composition de la</b> <b>membrane polymère</b>	Ethylcellulose Copovidone Diméticone	Ethylcellulose Copovidone Diméticone	Ethylcellulose Copovidone	Ethylcellulose Copovidone
<b>Enveloppe externe</b> <b>gélule</b> <b>Composition de</b> <b>l'enveloppe</b>	Gélatine Erythrosine (E127) Indigotine (E132) Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Erythrosine (E127) Indigotine (E132) Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Oxyde de fer : rouge, noir, jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Oxyde de fer : rouge, noir, jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)
<b>Aspect de la gélule</b> <b>selon le RCP</b>	Gélule LP	Gélule LP	Gélule LP opaque bicolore gris clair et pêche, remplie de 3 comprimés pelliculés ronds	Gélule LP opaque bicolore gris clair et pêche, remplie de 3 comprimés pelliculés ronds
<b>Observations</b>	Diméticone : présent pour éviter la formation de bulles lorsque le pelliculage est vaporisé sur le noyau du comprimé.	Diméticone : présent pour éviter la formation de bulles lorsque le pelliculage est vaporisé sur le noyau du comprimé.		

Tableaux 39 : Systèmes réservoirs : gélules contenant plusieurs petits comprimés LP dans le groupe générique Effexor® - Venlafaxine LP 37,5mg

La présence de petits comprimés au sein des gélules est confirmée uniquement dans les RCP de Venlafaxine Bluefish® et Venlafaxine Ranbaxy®. Elle est supposée pour Venlafaxine Almus® et Biogaran® à partir de leur composition en excipient qui est similaire.

5.5.1.4. *Système matriciel : gélules contenant un comprimé LP matriciel, dans le groupe générique Effexor® - Venlafaxine LP 37,5mg*

<b>SPECIALITE</b> GELULE LP	<b>GENERIQUE 2</b> VENLAFAXINE ALTER® LP	<b>GENERIQUE 3</b> VENLAFAXINE ARROW® LP	<b>GENERIQUE 6</b> VENLAFAXINE CRISTERS® LP	<b>GENERIQUE 10</b> VENLAFAXINE MYLAN® LP	<b>GENERIQUE 13</b> VENLAFAXINE SANDOZ® LP
<b>Substance active</b>	Venlafaxine HCl	Venlafaxine HCl	Venlafaxine HCl	Venlafaxine HCl	Venlafaxine HCl
<b>Comprimé nu</b>	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium
<b>Lubrifiants</b>					
<b>Agent mouillant</b>	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium	Laurylsulfate de sodium
<b>Matrice LP</b>	Eudragit RS Hypromellose	Eudragit RS Hypromellose	Eudragit RS Hypromellose	Eudragit RS Hypromellose	Eudragit RS Hypromellose
<b>Pelliculage gastrosoluble</b>	Eudragit E	Eudragit E	Eudragit E	Eudragit E	Eudragit E
<b>Composition</b>					
<b>Enveloppe gélule</b>	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine
<b>Composition de l'enveloppe</b>	Dioxyde de titane (E171)	Dioxyde de titane (E171)	Dioxyde de titane (E171)	Dioxyde de titane (E171)	Dioxyde de titane (E171)
<b>Aspect de la gélule selon le RCP</b>	Gélule LP blanche opaque	Gélule LP	Gélule LP blanche, opaque, contenant un comprimé rond, biconvexe	Gélule LP opaque de couleur chair	Gélule LP blanche, opaque, contenant un comprimé rond, biconvexe
<b>Observations</b>					

Tableau 40 : *Système matriciel : gélules contenant un comprimé LP matriciel : Effexor® - Venlafaxine LP 37,5mg*

La présence d'un comprimé matriciel LP au sein des gélules est confirmée uniquement dans les RCP de Venlafaxine Cristers® et Venlafaxine Sandoz®. Elle est supposée pour Venlafaxine Alter®, Arrow® et Mylan® à partir de leur composition en excipient qui est similaire.

Le groupe générique de l'Effexor® 37,5mg gélule LP contient 16 spécialités génériques, dont un auto-générique.

Six formules différentes composent ce groupe, les spécialités sont toutes des gélules cependant le contenu peut soit contenir des minigranules, soit un unique comprimé, soit trois petits comprimés. La bioéquivalence existe bel et bien entre ces différentes formulations génériques.

**Principe actif :**

Les fabricants de ce groupe utilisent la venlafaxine sous sa forme chlorhydrate.

**Aspect physique des gélules :**

Ce groupe générique se compose de gélules qui sont toutes à base de gélatine. Dans le RCP l'aspect physique des gélules n'est pas toujours décrit. Le contenu des gélules peut différer entre les fabricants, mais cela ne se remarque pas forcément à première vue pour les patients, ceci étant souvent masqué par une gélule opaque.

Les gélules qui contiennent les minigranules et les trois minis comprimés ont le même calibre. Cependant la gélule qui contient un unique comprimé matriciel a un calibre supérieur. Le comprimé unique a un diamètre de 6 mm, quand le diamètre des minis comprimés est de 4 mm. Trois médicaments génériques ont la même coloration que la gélule du médicament princeps.

Il est important de noter que quatre médicaments génériques possèdent au sein de leur composition du rouge ponceau (E124), un colorant azoïque pouvant déclencher des réactions allergiques chez certaines personnes, il conviendra alors pour le pharmacien d'être vigilant lors de la dispensation.

**Conclusion :**

Bien que toutes les spécialités soient des gélules, leur contenu peut se présenter sous différentes formes, ce qui implique des procédés de fabrication différents, et donc des excipients différents. Tous les médicaments du groupe générique sont des formes à libération prolongée et utilisent pour cela des polymères soit acryliques soit cellulosiques. Grâce aux essais de bioéquivalence, il est admis que tous les médicaments de ce groupe générique libèrent le même principe actif selon une cinétique comparable.

### 5.5.2. Groupe générique : Effexor® - Venlafaxine LP 75 mg gélule à libération prolongée

Pour ce groupe générique, à ce dosage, la composition en excipients des différents fabricants des gélules LP est identique à celle du dosage à 37,5mg, excepté les colorants de l'enveloppe des gélules. Pour ce groupe, les tableaux comprendront donc seulement les compositions des enveloppes des gélules, pour le reste de la composition il faut donc se référer au tableau précédent (Effexor®-Venlafaxine 37,5mg).

SPECIALITE GELULE LP	PRINCEPS EFFEXOR® LP	GENERIQUE 1 VENLAFAXINE ALMUS® LP	GENERIQUE 2 VENLAFAXINE ALTER® LP	GENERIQUE 3 VENLAFAXINE ARROW® LP	GENERIQUE 4 VENLAFAXINE BIOGARAN® LP	GENERIQUE 5 VENLAFAXINE BLUEFISH® LP	GENERIQUE 6 VENLAFAXINE CRISTERS® LP	GENERIQUE 7 VENLAFAXINE EUROGENERICS® LP	GENERIQUE 8 VENLAFAXINE EVOLUGEN® LP
<b>Enveloppe gélule</b>	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine
<b>Composition de l'enveloppe</b>	Oxyde de fer rouge (E172) Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Oxyde de fer rouge (E172) Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Oxyde de fer rouge (E172) Dioxyde de titane (E171)	Oxyde de fer rouge (E172) Dioxyde de titane (E171)	Oxyde de fer rouge (E172) Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Oxyde de fer rouge (E172) Oxyde de fer noir (E172) Dioxyde de titane (E171)	Oxyde de fer rouge (E172) Dioxyde de titane (E171)	Laurylsulfate de sodium <b>Jaune orangé S (E110)</b> Jaune de quinoléine (E104) Dioxyde de titane (E171)	Laurylsulfate de sodium <b>Jaune orangé S (E110)</b> Jaune de quinoléine (E104) Dioxyde de titane (E171)
<b>Aspect de la gélule selon le RCP</b>	Gélule LP opaque de couleur pêche contenant des minigranules	Gélule LP	Gélule LP de couleur chair	Gélule LP de couleur chair	Gélule LP	Gélule LP opaque de couleur pêche, remplie de 6 comprimés pelliculés ronds, biconvexes	Gélule LP de couleur chair	Gélule LP avec coiffe jaune et corps transparent, contenant des minigranules blancs/blanc cassés	Gélule LP avec coiffe jaune et corps transparent, contenant des minigranules blancs/blanc cassés

SPECIALITE GELULE LP	PRINCEPS EFFEXOR® LP	GENERIQUE 9 VENLAFAXINE KRKA® LP	GENERIQUE 10 VENLAFAXINE MYLAN® LP	GENERIQUE 11 VENLAFAXINE PFIZER® LP	GENERIQUE 12 VENLAFAXINE RANBAXY® LP	GENERIQUE 13 VENLAFAXINE SANDOZ® LP	GENERIQUE 14 VENLAFAXINE TEVA® LP	GENERIQUE 15 VENLAFAXINE ZENTIVA® LP	GENERIQUE 16 VENLAFAXINE ZYDUS® LP
<b>Enveloppe externe gélule Composition de l'enveloppe</b>	Gélatine Oxyde de fer rouge (E172) Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Oxyde de fer rouge (E172) Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Oxyde de fer rouge (E172) Oxyde de fer noir (E172) Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Oxyde de fer rouge (E172) Oxyde de fer noir (E172) Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Oxyde de fer rouge (E172) Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Oxyde de fer rouge (E172) Oxyde de fer jaune (E172) Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Laurylsulfate de sodium <b>Jaune orangé S (E110)</b> Jaune de quinoléine (E104) Dioxyde de titane (E171)	Gélatine Laurylsulfate de sodium <b>Jaune orangé S (E110)</b> Jaune de quinoléine (E104) Dioxyde de titane (E171)
<b>Aspect de la gélule selon le RCP</b>	Gélule LP opaque de couleur pêche	Gélule LP opaque rose clair contenant des granulés blanc cassé	Gélule LP opaque de couleur chair	Gélule LP opaque de couleur pêche	Gélule LP opaque de couleur pêche, remplie de 6 comprimés pelliculés ronds, biconvexes	Gélule LP opaque de couleur chair	Gélule LP opaque rose clair contenant des granulés blanc cassé	Gélule LP avec coiffe jaune et corps transparent, contenant des granules blancs/blanc cassés	Gélule LP

Tableaux 41 : Groupe générique Effexor®) 75 mg LP – Venlafaxine gélule à libération prolongée

### 5.5.2.1. Commentaires sur le groupe générique Effexor® LP 75 mg – Venlafaxine gélule à LP

#### **Aspect physique des gélules :**

Comme pour les cas évoqués précédemment, les gélules sont à base de gélatine. Trois fabricants emploient les mêmes colorant que ceux de la gélule du princeps. Il faut souligner que quatre médicaments génériques possèdent au sein de leur composition du jaune orangé S (E110), un EEN.

Quant à l'aspect physique des gélules, beaucoup de médicaments génériques diffèrent dans leur coloration de la spécialité princeps, seuls trois médicaments génériques ont la même coloration que les gélules du princeps.

Le pharmacien doit être vigilant lors de la dispensation d'une spécialité générique qui a une couleur différente de celle du princeps, d'en informer le patient, en lui signalant que le changement de couleur, ne correspond pas à un changement de dosage.

#### **Conclusion :**

Cf. groupe Effexor® Venlafaxine LP 37,5mg

## 5.6. Commentaires généraux pour les formes à libération prolongée

Les spécialités du groupe générique de Effexor®- Venlafaxine LP 37,5mg sont des gélules qui libèrent leur principe actif tout au long de la journée. Nous avons vu précédemment que les différentes spécialités optent pour des systèmes technologiques différents pour obtenir cette libération prolongée

La libération prolongée présente plusieurs intérêts pour le patient : une réduction du nombre de prises journalière du médicament permettant une amélioration du confort et une meilleure observance.

Les polymères d'enrobage ou matriciels sont majoritairement responsables de la libération prolongée, c'est donc ces excipients que nous allons commenter. Pour les autres catégories d'excipients (lubrifiants, diluants, délitants, ...) se référer aux commentaires généraux des formes à libération immédiate.

Ces systèmes à libération prolongée se basent tous sur l'emploi de polymères insolubles à tout pH. La nature chimique peut être de nature acrylique, vinylique ou cellulosique. Ces polymères seront utilisés soit en tant que matrice dans laquelle le PA est dispersé, pour les comprimés matriciels, soit en tant qu'enveloppe entourant le principe actif, c'est le cas de minigranules et mini-comprimés. Chacun de ces systèmes répondent à la définition des formes orales à libération prolongée.

Les critères d'une forme orale à libération prolongée sont une dissolution supérieure à 80%, telle qu'évoqué dans la Pharmacopée Européenne, et progressive du principe actif en suivant un profil cinétique donné. Le respect de ces critères permet de valider la bioéquivalence entre deux médicaments.

Celle-ci doit impérativement être respectée pour qu'un médicament générique obtienne une AMM, indispensable à leur commercialisation. Il est alors admis que tous les médicaments de ce groupe générique libèrent le même principe actif selon une courbe pharmacocinétique similaire au médicament princeps, quel que soit le système à libération prolongée utilisé.

## 5.7. Les formes à libération modifiée - forme gastrorésistante

### 5.7.1. Groupe générique : Cymbalta® - Duloxétine 30 mg gélule gastrorésistante

SPECIALITE GELULE GASTRO- RESISTANTE	PRINCEPS CYMBALTA®	GENERIQUE 1 DULOXETINE BIOGARAN®	GENERIQUE 2 DULOXETINE EUROGENERICS®	GENERIQUE 3 DULOXETINE KRKA®	GENERIQUE 4 DULOXETINE MYLAN®	GENERIQUE 5 DULOXETINE TEVA®	GENERIQUE 6 DULOXETINE ZENTIVA®
<b>Substance active</b>	Duloxétine HCl	Duloxétine HCl	Duloxétine HCl	Duloxétine HCl	Duloxétine HCl	Duloxétine HCl	Duloxétine HCl
<b>Contenu gélule</b>	<b>Saccharose</b>	<b>Saccharose</b>	<b>Saccharose</b>	<b>Saccharose</b>	<b>Saccharose</b>	<b>Saccharose</b>	<b>Saccharose</b>
<b>Composition du cœur de la minigranule</b>	Sucre en microbilles	Sphères de sucre (Amidon de maïs + <b>Saccharose</b> )	Sphères de sucre (Amidon de maïs + <b>Saccharose</b> )	Sphères de sucre (Amidon de maïs + <b>Saccharose</b> )	Sphères de sucre (Amidon de maïs + <b>Saccharose</b> )	Sphères de sucre (Amidon de maïs + <b>Saccharose</b> )	Amidon de maïs
<b>Lubrifiant(s)</b>	Talc	Talc	Talc	Talc	Talc	Talc Laurylsulfate de sodium (agent mouillant)	Talc
<b>Agent de fixation du PA</b>	Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose
<b>Pelliculage des granules</b> Polymères gastro résistants (insolubles à pH acide)	Succinate d'acétate d'hypromellose	Dispersion de copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle	Acetyl succinate d'hypromellose	Phtalate d'hypromellose	Dispersion de copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle	Acetyl succinate d'hypromellose	Succinate d'acétate d'hypromellose
<b>Enveloppe gélule</b> Composition de l'enveloppe	Gélatine Laurylsulfate de sodium Dioxyde de titane (E171) Indigotine (E132)	Gélatine Dioxyde de titane (E171) Indigotine (E132)	Gélatine Dioxyde de titane (E171) Indigotine (E132)	Gélatine Dioxyde de titane (E171) Indigotine (E132)	Gélatine Dioxyde de titane (E171) Indigotine (E132)	Gélatine Dioxyde de titane (E171) Indigotine (E132) Oxyde de fer rouge (E172)	Gélatine Dioxyde de titane (E171) Indigotine (E132)
<b>Aspect de la gélule</b>	Gélule gastrorésistante opaque bicolore blanche et bleue	Gélule gastrorésistante opaque bicolore blanche et bleue	Gélule gastrorésistante opaque bicolore blanche et bleue foncée contenant	Gélule opaque bicolore blanche et bleue foncée remplies de granulés gastrorésistants blancs	Gélule gastrorésistante opaque bicolore blanche et bleue	Gélule opaque bicolore blanche et bleue remplie de granulés enrobés gastrorésistants blanc cassé à jaune.	Gélule opaque bicolore blanche et bleu clair remplie de granulés enrobés gastrorésistants blanc cassé à jaune – marron clair.
<b>Observations</b>	Princeps Dérivé cellulosique	Pelliculage : dérivé acrylique (= Eudragit L)	Formule similaire au princeps Dérivé cellulosique	Pelliculage : Dérivé cellulosique	Pelliculage : dérivé acrylique (= Eudragit L)	Formule similaire au princeps Dérivé cellulosique	Formule similaire au princeps

Tableau 42 : Groupe générique Cymbalta® 30 mg – Duloxétine gélule gastrorésistante

### 5.7.1.1. Commentaires sur le groupe générique Cymbalta® 30 mg – Duloxétine gélule gastrorésistante

Le groupe générique du médicament Cymbalta® 30 mg gélule gastrorésistante présente six médicaments générique. Il existe quatre formules différentes, qui restent relativement similaires.

#### **Principe actif :**

Le principe actif de ce groupe est la duloxétine, sous forme de chlorhydrate. Il s'agit d'un PA sensible en milieu acide, qui nécessite la réalisation d'une forme galénique gastrorésistante pour éviter le contact avec les sucs gastriques qui pourraient le dénaturer.

#### **Remplissage des gélules :**

Dans ce groupe générique, tous les fabricants emploient les mêmes techniques de fabrication pour leur gélule. Plusieurs minigranules sont contenues dans une gélule, les minigranules sont faites d'un noyau saccharidique inerte sur lequel est pulvérisée une couche d'hypermellose dans lequel sera dispersé le PA. La couche d'hypermellose est, elle même recouverte par une membrane gastrorésistante pour protéger le PA des fluides biologiques acides. Ainsi tous les fabricants emploient du saccharose pour la composition de ces granules, qui est un EEN. Les personnes intolérantes n'ont donc pas d'alternatives au sein de ce groupe générique.

#### **Lubrifiants :**

L'analyse excipiendaire met en avant que le talc est employé par tous les fabricants de ce groupe générique. Seule duloxétine TEVA® présente un excipient supplémentaire, le laurylsulfate de sodium, qui pourrait augmenter la mouillabilité des minigranules.

#### **Pelliculage des minigranules :**

Dans ce groupe générique, les granules de sucre sont toutes enrobées d'un polymère gastrorésistant insoluble à pH acide. Selon les spécialités, seule la nature chimique du polymère peut varier. Il s'agit soit d'un dérivé cellulosique, soit d'un dérivé acrylique.

#### **Aspect physique des gélules :**

Toutes les gélules contiennent les mêmes colorants, et sont à base de gélatine. Seul duloxétine TEVA® contient en plus de l'oxyde de fer rouge dans la composition, à priori utilisé comme « encre » pour inscrire le dosage « 30 » sur la gélule.

Dans ce groupe toutes les données sur l'aspect des gélules sont disponibles dans les RCP. Tous les fabricants ont la même présentation, identique à celle du médicament princeps : une gélule bleue

et blanche. Selon les descriptifs, seules quelques nuances dans le bleu peuvent différer entre les spécialités du groupe générique. Ceci est appréciable et permet de faciliter la substitution par le pharmacien, le patient ne perdant pas ses repères lorsqu'il prend son traitement.

**Conclusion :**

Ce groupe générique est assez homogène, avec des formulations et un aspect physique proches du médicament princeps. La seule variation correspond à la nature chimique du polymère utilisé pour l'enrobage des granules, qui reste toujours gastrorésistant.

### 5.7.2. Groupe générique : Cymbalta® - Duloxétine 60 mg gélule gastrorésistante :

Pour le groupe générique Cymbalta® 60 mg, la composition en excipients des différentes spécialités des gélules gastrorésistantes est identique à celle du dosage à 30 mg. Seuls les colorants qui composent l'enveloppe des gélules sont différents.

Pour ce groupe, les tableaux comprendront seulement les compositions des enveloppes des gélules ainsi que leurs aspects physiques, pour le reste de la composition il faut donc se référer au [tableau 42](#).

SPECIALITE GELULE GASTRO- RESISTANTE	PRINCEPS CYMBALTA®	GENERIQUE 1 DULOXETINE BIOGARAN®	GENERIQUE 2 DULOXETINE EUROGENERICS®	GENERIQUE 3 DULOXETINE KRKA®	GENERIQUE 4 VENLAFAXINE MYLAN®	GENERIQUE 5 VENLAFAXINE TEVA®	GENERIQUE 6 VENLAFAXINE ZENTIVA®
<b>Enveloppe gélule</b>	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine	Gélatine
<b>Composition de l'enveloppe</b>	Laurylsulfate de sodium	Dioxyde de titane (E171)	Dioxyde de titane (E171)	Dioxyde de titane (E171)	Dioxyde de titane (E171)	Dioxyde de titane (E171)	Dioxyde de titane (E171)
	Dioxyde de titane (E171)	Indigotine (E132)	Indigotine (E132)	Indigotine (E132)	Indigotine (E132)	Indigotine (E132)	Indigotine (E132)
	Indigotine (E132)	Oxyde de fer jaune (E172)	Oxyde de fer jaune (E172)	Oxyde de fer jaune (E172)	Oxyde de fer jaune (E172)	Oxyde de fer jaune (E172)	Oxyde de fer jaune (E172)
	Oxyde de fer jaune (E172)						
<b>Aspect de la gélule</b>	Gélule gastrorésistante opaque bicolore verte et bleue	Gélule gastrorésistante opaque bicolore verte et bleue	Gélule opaque bicolore verte et bleue foncée remplie de granules gastrorésistantes	Gélule bicolore vert-jaunâtre et bleue foncée remplie de granulés gastrorésistants blancs	Gélule gastrorésistante opaque bicolore verte et bleue	Gélule bicolore verte clair et bleue remplie de granulés enrobés gastrorésistants blanc cassé à jaune.	Gélule opaque bicolore ivoire et bleue clair remplie de granulés enrobés gastrorésistants blanc cassé à jaune – marron clair.

Tableau 43 : Groupe générique Cymbalta® 60 mg – Duloxétine gélule gastrorésistante

### 5.7.2.1. *Commentaires sur le groupe générique Cymbalta® 60 mg – Duloxétine gélule gastrorésistante*

#### **Aspect physique des gélules :**

Toutes les gélules sont à base de gélatine et utilisent exactement les mêmes colorants. Toutefois selon les proportions utilisées, on peut obtenir teintes finales légèrement différentes.

Les RCP renseignent les aspects visuels de toutes les spécialités. La majorité des fabricants ont la même présentation, identique au médicament princeps, à savoir une gélule bleue et verte. A partir des descriptifs, seules quelques nuances dans ces couleurs peuvent différer entre les différents médicaments.

Les gélules de Duloxétine Zentiva® 60 mg sont ivoires et bleues, ce qui les différencie des autres gélules de ce groupe. La couleur ivoire peut se rapprocher du blanc, il faudra alors être vigilant quant au risque de confusion avec les gélules du dosage à 30 mg, qui sont blanche et bleu.

Le pharmacien devra donc être particulièrement vigilant en cas de dispensation de ce générique, si un patient passe d'un dosage à l'autre. Il pourra lui proposer de rapporter l'ancien dosage pour l'éliminer par le dispositif Cyclamed®, afin d'éviter tout risque de confusion.

#### **Conclusion :**

*Cf. groupe Cymbalta®- Duloxétine 30mg*

## 5.8. Commentaires généraux pour les formes gastrorésistantes

Concernant les formes gastrorésistantes, les compositions du contenu des minigranules et de l'enveloppe des gélules ne seront pas évoqués, car les types d'excipients utilisés sont sensiblement les mêmes que pour les systèmes à libération immédiate.

La composition du pelliculage des minigranules est à l'origine du caractère gastrorésistant des gélules. C'est donc cette classe d'excipient que nous allons analyser au travers de l'exemple du groupe générique du Cymbalta®-Duloxétine 30mg.

La duloxétine est un principe actif qui se dégrade lorsqu'il est exposé à un milieu acide. Lorsqu'il est ingéré, il est alors dégradé par l'estomac, qui possède un pH compris entre 1,5 et 3. Il est donc nécessaire de le protéger du milieu acide stomacal, pour que le médicament puisse produire son effet thérapeutique.

Toutes les gélules au sein de ce groupe générique intègrent des minigranules pelliculées d'un polymère gastrorésistant, qui a pour propriété principale son insolubilité à pH acide. Ce pelliculage garantit une libération du principe actif au niveau de l'intestin, lorsque le pH devient moins acide afin que le principe actif ne soit pas dégradé.

Dans le cas du groupe générique du Cymbalta®-Duloxétine la nature chimique du polymère d'enrobage des minigranules gastrorésistantes peut différer entre les spécialités. Cette différence liée à la nature chimique du polymère employé n'est pas significative.

L'essentiel résidant dans la nature gastrorésistante du polymère (insoluble à pH acide), permettant la protection du PA.

.

## 5.9. Conclusion générale pour tous les types de systèmes

Nous avons vu qu'il est possible de substituer entre eux des excipients qui ont une même fonction, sans altérer la mise à disposition du principe actif, s'ils restent utilisés dans les proportions préconisées.

Toutes les spécialités analysées ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché. Les choix qualitatifs des excipients effectués, même quand ils sont différents de ceux du princeps, permettent de maintenir l'équivalence thérapeutique.

Bien que cette équivalence thérapeutique soit admise, le pharmacien doit rester vigilant quant aux différences pouvant exister au niveau des excipients à effet notoire, de l'aspect physique ou encore des caractères organoleptiques des médicaments, lorsqu'il applique son droit de substitution :

**Concernant les EEN**, le pharmacien doit prendre en compte les intolérances du patient en les comparant à la présence d'excipients à effet notoire dans le médicament choisi, qu'il soit princeps ou générique.

Bien souvent, en cas de présence d'un EEN, pour une spécialité d'un groupe générique, le pharmacien a la possibilité d'en proposer une autre, dépourvue de cet EEN.

Cette alternative n'est pas toujours possible, on peut citer l'exemple du groupe générique Anafranil® pour les dosages 10 et 25 mg, où toutes les spécialités contiennent du lactose. Il s'agit d'un des rares cas où le pharmacien n'aura pas d'autres solutions que de contacter le prescripteur pour lui présenter la contre-indication et trouver une alternative thérapeutique.

Le pharmacien bénéficie de recommandations pour appliquer la substitution dans le cadre de son exercice (62) :

- Pour la substitution d'un médicament d'origine ne contenant pas d'excipient à effet notoire, il est recommandé de choisir un médicament générique dépourvu de tout excipient à effet notoire.
- Pour la substitution d'un médicament d'origine contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire, il est recommandé de choisir un médicament générique contenant le ou les même(s) excipient(s) à effet notoire ou un médicament générique partiellement ou totalement dépourvu de ces excipients à effet notoire.

- Cependant, si le patient ne présente pas le risque de survenue d'effets indésirables liés à ces excipients à effet notoire, la substitution par un médicament générique contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire est possible.

**Concernant l'aspect physique des formes solides**, l'analyse comparative effectuée met en évidence que les formes et les couleurs des comprimés et des gélules peuvent parfois varier au sein d'un même groupe générique. Ces différences d'aspect risquent alors de perturber les patients, notamment les plus âgés, lors de la première substitution.

Le pharmacien devra donc le signaler au patient lors de la première substitution, dans le but de prévenir toute méfiance vis à vis du traitement qui pourrait être responsable d'un échec thérapeutique.

Ces modifications de l'aspect physique, peuvent entraîner des difficultés de plusieurs types selon leur nature :

- **Une différence de forme** peut poser des difficultés de prise du traitement pour les patients les plus âgés ou handicapés. On pourra citer par exemple des médicaments génériques qui provoquent des soucis de sécabilité de par leur forme, ou encore des comprimés de taille trop petite. Le pharmacien doit tenir compte de ces difficultés, si elles apparaissent, en proposant un médicament générique d'un autre fabricant ayant une présentation plus appropriée, afin que le patient puisse prendre son traitement facilement.

Il est également tout à fait possible que la forme d'un médicament générique soit plus adaptée que celle de sa spécialité princeps.

- **Une différence de couleur** peut entraîner des risques de confusion avec d'autres dosages. Citons l'exemple du groupe générique Zoloft® 25mg dans lequel sertraline Arrow® 25 mg est une gélule jaune, alors que le médicament princeps et tous les autres médicaments génériques de ce groupe sont de couleur blanche.

Or tous les médicaments du groupe générique du dosage supérieur, Zoloft® 50 mg, dont sertraline Arrow® 50mg sont des gélules jaunes.

Les gélules sertraline Arrow® dosées à 25 mg et à 50 mg ont donc la même couleur, ce qui peut être à l'origine de confusions si un patient passe d'un dosage à l'autre. Sertraline Arrow® 25mg peut également être confondue avec n'importe quelle gélule

du groupe du Zoloft® 50mg. Encore une fois le pharmacien a un rôle à jouer dans la prévention de ce type d'erreur en s'assurant que le patient ne confonde pas les dosages, si le risque de confusion se présente.

Il est à noter qu'un changement de couleur du comprimé peut générer des angoisses pour le patient, qui peut être amené à s'interroger même si le pharmacien lui a dispensé le bon traitement.

Le pharmacien doit pour éviter toute réaction de ce type, anticiper, et évoquer ce changement de couleur dès la première substitution.

Il est toutefois plus agréable pour le patient et plus facile pour le pharmacien de substituer lorsque le médicaments génériques possède des caractéristiques physiques proches du médicament princeps, ce qui minimise les risques de confusion.

- **Concernant les caractéristiques organoleptiques des médicaments** : tout changement peut perturber des personnes habituées au médicament princeps qui ne retrouvent pas, par exemple, l'arôme original et peuvent ainsi douter de l'équivalence du médicament générique.

Ces différences peuvent également impacter l'observance au traitement de manière défavorable, si le goût ou l'odeur du médicament déplaît au patient, ou bien de manière favorable si le générique améliore ces caractéristiques par rapport au médicament princeps.

Nous pouvons citer l'exemple du groupe générique Prozac®-Fluoxétine 20mg comprimé dispersible : Des arômes multiples, tels qu'abricot, menthe poivrée, ou encore prune sont proposés dans le panel des médicaments génériques de ce groupe, permettant aux patients d'avoir une alternative au goût anis du médicament princeps, pouvant être clivant.

Une fois encore le pharmacien doit prendre en compte les éventuelles difficultés posées par des caractères organoleptiques jugés désagréables par le patient, afin de proposer un médicament générique permettant de maximiser l'observance au traitement.

Pour toutes les médicaments génériques de forme solide étudiées, il ressort de manière générale que les choix des formulations effectués par les industriels semblent être raisonnés au regard de leurs procédés de fabrication, que nous ne pouvons connaître.

Les différentes formules comportent des excipients classiques et très fréquemment retrouvés dans la majorité des médicaments présents sur le marché.

Les connaissances galéniques à leurs égards et leur utilisation raisonnée dans les formulations permettent, à priori, une bonne sécurité d'utilisation.

Leur faible impact sur la mise à disposition du principe actif est justifié par la réussite des tests de la Pharmacopée Européenne et des essais de bioéquivalence, qui sont un prérequis obligatoire à la commercialisation des médicaments génériques.

Les différences de formulation peuvent parfois être dictées par l'évolution des méthodes de fabrication. En effet les médicaments génériques apparaissent au moins 20 ans après la sortie de leurs médicaments princeps. Ainsi du fait de l'écart temporel, les techniques galéniques ont évolué permettant l'emploi d'excipients différents.

Parmi le nombre de médicaments génériques proposés pour un même médicament princeps, il résulte qu'il existe en réalité un nombre moins important de formules différentes.

En effet, il est courant que des laboratoires spécialisés dans la formulation galénique, et dans les médicaments génériques, vendent les formules qu'ils ont mises au point à d'autres laboratoires qui produisent également des médicaments génériques. Ces deux laboratoires commercialiseront donc au final la même formule.

Le laboratoire vendeur trouve un intérêt financier, tout comme l'acquéreur qui va pouvoir augmenter ses parts de marché.

## 5.10. Cas d'un groupe générique, de la classe des antiépileptiques

### 5.10.1. Groupe générique antiépileptique : Lamictal® - Lamotrigine 100 mg comprimés dispersibles ou à croquer

SPECIALITE COMPRIME DISPERSIBLE	PRINCEPS LAMICTAL®	GENERIQUE 1 LAMOTRIGINE ARROW®	GENERIQUE 2 LAMOTRIGINE BIOGARAN®	GENERIQUE 3 LAMOTRIGINE EURO GENERICS®	GENERIQUE 4 LAMOTRIGINE MYLAN®	GENERIQUE 5 LAMOTRIGINE SANDOZ®	GENERIQUE 6 LAMOTRIGINE TEVA®
<b>Substance active</b>	Lamotrigine	Lamotrigine	Lamotrigine	Lamotrigine	Lamotrigine	Lamotrigine	Lamotrigine
<b>Comprimé nu Diluants/Liants</b>	Carbonate de calcium Povidone Silicate d'aluminium et magnésium	Carbonate de magnésium Cellulose microcristalline Povidone	Carbonate de calcium Cellulose microcristalline Amidon de maïs	Cellulose microcristalline <b>Maltodextrine (source de glucose)</b>	Cellulose microcristalline Povidone Mannitol	Cellulose microcristalline Povidone	Cellulose microcristalline Mannitol Amidon de maïs prégélatinisé
<b>Arômes/ Edulcorants</b>	Arôme cassis Saccharine sodique	Arôme cassis Sucralose	<b>Arôme cassis (source de glucose) Sorbitol</b> Saccharine sodique	Arôme ananas <b>Aspartam</b>	Arôme cassis Saccharine sodique	<b>Arôme cassis (source de glucose)</b> Saccharine sodique	Arôme cerise Saccharine sodique
<b>Délitant</b>	Hydroxypropylcellulose faiblement substituée Carboxyméthylamidon sodique (Type A)	Polacriline potassium	Crospovidone	Crospovidone Croscarmellose sodique	Carboxyméthylamidon sodique	Hydroxypropylcellulose faiblement substituée Carboxyméthylamidon sodique (Type A)	Carboxyméthylamidon sodique (Type A) Croscarmellose sodique
<b>Lubrifiant</b>	Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium	Silice colloïdale anhydre Fumarate de stéaryle sodique Talc	Stéarate de calcium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre	Silice colloïdale anhydre Fumarate de stéaryle sodique
<b>Aspect final du comprimé</b>	Comprimé dispersible ou à croquer super- elliptique, multi- facette, blanc à blanchâtre	Comprimé dispersible ou à croquer carré arrondi, blanc à blanchâtre	Comprimé dispersible	Comprimé dispersible ou à croquer	Comprimé dispersible	Comprimé dispersible	Comprimé dispersible ou à croquer rond blanc à blanchâtre
<b>Observations</b>	Princeps		Présence de deux EEN	Présence de deux EEN		Présence d'un EEN	

Tableau 44 : Groupe générique Lamictal® 100 mg – lamotrigine comprimé dispersible ou à croquer

*5.10.1.1. Commentaires sur la formulation d'un antiépileptique (dont la substitution n'est pas recommandée) :*

L'analyse comparative du groupe générique du Lamictal® amène aux mêmes conclusions que pour la classe des médicaments antidépresseurs.

Les formules des médicaments génériques proposées sont relativement homogènes, toutes contiennent de la cellulose microcristalline utilisée comme diluant. Elle est soit couplée à du mannitol, et/ou de la povidone, soit à de l'amidon de maïs.

Ces associations sont également retrouvées dans la classe des traitements antidépresseurs. Lamotrigine EG® associe la cellulose microcristalline à de la maltodextrine source de glucose, EEN.

Tous les fabricants emploient au moins l'un des quatre agents délitants suivants : croscarmellose sodique, crospovidone, amidon de maïs, ou acide alginique qui font partie de ceux les plus couramment utilisés.

Les spécialités de ce groupe répondent à priori aux critères d'acceptation de la Pharmacopée Européenne, à propos du test de délitement.

Les lubrifiants utilisés, sont des lubrifiants retrouvés dans la quasi intégralité des groupes d'antidépresseurs que nous avons étudiés : stéarate de magnésium, talc et silice colloïdale).

Il conviendra, comme habituellement, d'être vigilant quant à la présence d'excipients à effet notoire n'étant pas présent dans le princeps lors de la première substitution. La présence de sorbitol, aspartam et maltodextrine est donc à prendre en compte.

Au sein de cette classe, hormis les problèmes liés à l'observance imputables aux arômes qui peuvent différer, il semblerait donc que d'un point de vue galénique, la substitution puisse se faire sans que cela ne provoque de dérèglements chez un patient qui a l'habitude de prendre un médicament princeps.

En revanche les autorités sanitaires ne préconisent pas la substitution d'office pour cette classe médicamenteuse. Ceci s'explique car selon différentes études, la substitution, lorsqu'elle est imposée, peut provoquer une appréhension chez certains patients. Or ce stress semblerait pouvoir être à l'origine d'apparition de crises tonico-cloniques, cf. [2.1.8.1. Les antiépileptiques](#). Le droit de substitution par le pharmacien ne s'applique donc pas au sein de ce groupe générique, afin de ne pas créer un stress chez un patient, pouvant provoquer une recrudescence des crises.

Il est important de spécifier que dans ce cas ni la bioéquivalence, ni la galénique n'apparaissent comme étant la cause immédiate de ce principe de précaution appliqué.

## 6. Conclusion

THÈSE SOUTENUE PAR : Julien RIVIERRE et Nicolas MOREL

TITRE : LES MEDICAMENTS GENERIQUES EN FRANCE : ETAT DES LIEUX EN 2017 ET ILLUSTRATION A TRAVERS DES ANALYSES COMPARATIVES AU SEIN DE QUELQUES GROUPES GENERIQUES DU REPERTOIRE NATIONAL

En France, les médicaments génériques occupent une place croissante dans le marché du médicament remboursable. L'exonération, pour les spécialités génériques, des essais précliniques et cliniques déjà effectués sur le médicament de référence contribue à la diminution du coût industriel de cette catégorie de médicaments. De ce fait, les Autorités Sanitaires Françaises s'octroient le pouvoir d'appliquer une décote pouvant atteindre 60% pour ces médicaments génériques par rapport au prix du médicament princeps correspondant. Cette décote conduit à des économies substantielles pour la collectivité. Pour l'année 2017 la mise sur le marché des médicaments génériques a permis de réaliser des économies d'une valeur de 1,5 milliards d'euros.

Malgré ces économies conséquentes, les statistiques montrent que la pénétration du médicament générique en France demeure largement inférieure à celle d'autres pays occidentaux. A titre d'exemple, en 2015 en France, la part des médicaments génériques dans l'intégralité du marché des médicaments remboursables ne représentait que 30% en volume, comparativement aux taux de 78% et 84% pour le Royaume-Uni et Allemagne respectivement. Le taux de pénétration est beaucoup plus élevé aux Etats-Unis, près de 86 % alors même que ce pays ne dispose pas de système de sécurité sociale comme en France.

Le faible volume de vente constaté en France ne doit pas masquer les progrès enregistrés ces dernières années concernant le marché des génériques remboursables. En effet, cette part de marché ne représentait que 8% en 2002, soit moins d'une boîte de médicament sur 10. Cette proportion est passée aujourd'hui à 36,2%, soit plus d'une boîte de médicaments sur trois. Cette progression est en phase avec le taux de substitution appliqué en pharmacie d'officine qui a atteint 80,7% fin 2017 pour les médicaments inscrits dans le Répertoire des génériques de l' ANSM.

Toutefois, force est de constater qu'il persiste de nombreux freins à une forte progression du marché du médicament générique en France. Les raisons de cette situation sont très probablement multifactorielles. La prescription en DCI qui de facto laisse le choix

de la spécialité à délivrer au soin du pharmacien d'officine, tarde à s'installer dans la pratique des prescripteurs. Au Royaume-Uni, la prescription en DCI aurait nettement favorisée le développement des médicaments génériques alors même qu'il n'existe pas de droit de substitution dans ce pays. Les observations réalisées au comptoir d'un certain nombre de pharmacies font ressortir également la persistance de la défiance des patients vis-à-vis des médicaments génériques, ces patients percevant ces spécialités comme des médicaments de moindre qualité et donc d'efficacité sujette à caution. Ce sentiment d'infériorité de la spécialité générique par rapport au médicament de référence serait également partagé par une fraction appréciable des prescripteurs et une faible proportion de pharmaciens d'officine.

L'objectif principal de ce travail de thèse a consisté, au travers des analyses de données réglementaires et technologiques sur les médicaments génériques, à améliorer la perception de cette catégorie de médicaments par les acteurs de santé et à rehausser la confiance des patients quant à leur qualité et leur efficacité.

Sur les plans réglementaire et industriel, nous avons insisté sur le statut des laboratoires qui fabriquent les médicaments génériques et leur soumission aux mêmes règles et obligations que les fabricants des médicaments de référence, en l'occurrence, le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication. L'ANSM a pour mission de veiller aux applications de ces règles. Par ailleurs, il est important de mentionner que 96% des spécialités génériques commercialisées en France sont fabriquées dans l'Union Européenne.

Plus concrètement et sur la base de la pratique au comptoir, nous avons entrepris une analyse qualitative de plusieurs groupes génériques de la classe pharmacologique des antidépresseurs. Ces médicaments génériques ayant bien entendu déjà reçu une AMM, le travail a consisté à procéder à une analyse qualitative des compositions excipients et des présentations galéniques comparativement aux spécialités princeps correspondantes. Il ressort de ces analyses que lorsqu'il y a modification de la nature d'un ou de plusieurs excipients, celle-ci n'entraîne aucune variation significative de la biodisponibilité du médicament générique versus le médicament de référence. Dans certains cas, le médicament générique peut être avantageux dans la mesure où le fabricant remplacerait un excipient à effet notoire présent dans le médicament princeps.

L'analyse comparative réalisée sur les groupes génériques entreprise dans cette thèse, mériterait d'être étendue à d'autres classes pharmacologiques afin de donner une vision

plus large des excipients utilisés par les différents fabricants. En effet, les seules modifications qui interviennent entre les médicaments génériques et les médicaments princeps, ou entre les médicaments du même groupe générique se situent au niveau des excipients. Le travail d'analyse de formulation que nous avons réalisé a mis en évidence que le choix des excipients répond à des fonctionnalités spécifiques. Au sein d'une même catégorie d'excipient, qu'il soit diluant, délitant ou lubrifiant dans le cas d'un comprimé à libération immédiate par exemple, plusieurs molécules de classes chimiques différentes sont interchangeables, sans impacter le devenir in vivo de la molécule active.

En définitive, le marché du médicament générique en France devrait rattraper son retard sur celui de nos voisins. Son évolution doit nécessairement passer par l'amélioration de son image auprès des patients mais également de tous les professionnels de santé. La campagne nationale de promotion des médicaments génériques du Ministère de la Santé, établie entre 2016 et 2017, a été développée dans ce sens.

La mise en place d'une dynamique multidisciplinaire visant à établir un discours unique et une argumentation solide et cohérente au sujet des médicaments génériques apparaît comme la solution privilégiée. Situés au centre de la relation entre patients, laboratoires fabricants et prescripteurs, les pharmaciens d'officine se postent comme des acteurs principaux de cette dynamique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Grenoble, le : 18/05/2013  
LE DOYEN

Pour la Présidente  
et par délégation  
Le Doyen de Pharmacie  
Pr. Michel SEVE

Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Marie JOYEUX-FAURE

## 7. Annexes

### 7.1. Les formes galéniques

La forme pharmaceutique d'un médicament correspond à la forme physique sous laquelle il est présenté, ainsi que la galénique mise en œuvre pour obtenir le médicament final à partir d'un principe actif et des différents excipients.

On peut ainsi considérer plusieurs formes pharmaceutiques telles que les gélules, comprimé, poudres orales en sachets, ovules, suppositoires, solutions buvables.

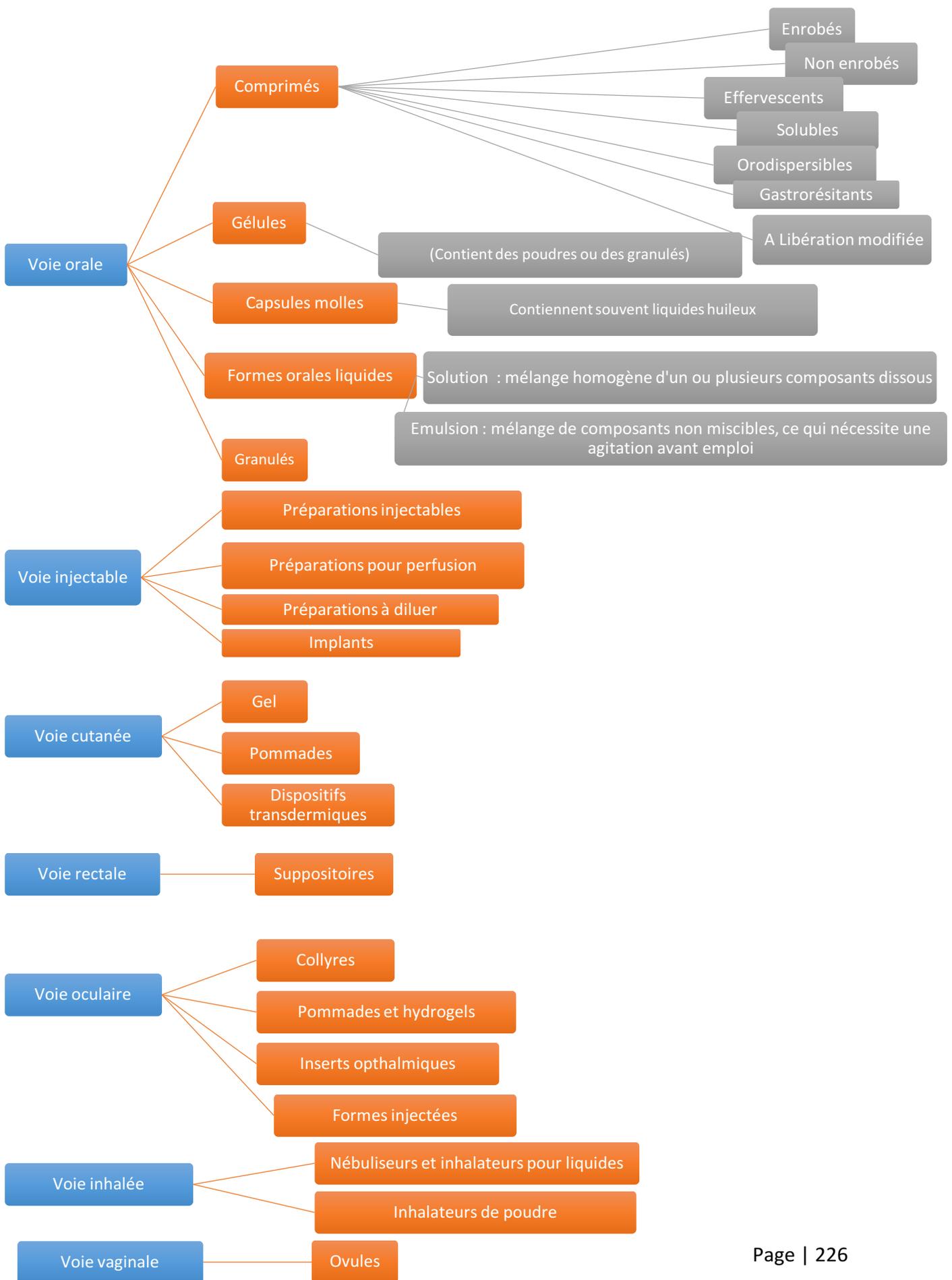
La galénique joue un rôle primordial dans l'administration du médicament : elle permet au médicament de mieux s'adapter au site d'administration, ou de modifier la durée d'action d'un principe actif (forme LP...). La forme pharmaceutique peut également avoir un grand impact sur l'observance en permettant aux médicaments d'être mieux adaptés à l'âge ou la pathologie des patients (ex : forme oro-dispersibles pour les patients ayant des troubles de la déglutition).

Qu'il soit générique comme princeps, la forme pharmaceutique n'est pas à négliger lors de l'élaboration d'un médicament.

Toutes les formes orales à libération immédiate seront considérées comme ayant la même forme pharmaceutique, selon la législation : Il est donc admis qu'un princeps sous forme de comprimé pelliculé pourra avoir une version générique en une gélule ou un comprimé effervescent.

Rappelons que, depuis 2011, il est également possible, sous certaines conditions, que les princeps sous forme orale à libération modifiée puissent avoir un générique ayant une forme pharmaceutique différente (ex générique d'un comprimé LP étant une gélule LP).

La voie orale représente à elle seule 80% des médicaments(125), où on trouvera majoritairement des comprimés et des gélules, mais aussi les préparations liquides.



7.2. Molécules incluses dans les calculs de la Rémunération sur Objectif de Santé  
Publique 2017

<b>Molécules</b>
<b>Atorvastatine</b>
<b>Esoméprazole</b>
<b>Clopidogrel</b>
<b>Oméprazole</b>
<b>Olanzapine</b>
<b>Escitalopram</b>
<b>Pravastatine</b>
<b>Montélukast</b>
<b>Simvastatine</b>
<b>Tramadol + Paracétamol</b>
<b>Pantoprazole</b>
<b>Metformine</b>
<b>Ramipril</b>
<b>Nebivolol</b>
<b>Cefpodoxime</b>
<b>Lansoprazole</b>
<b>Lercanidipine</b>
<b>Anastrozole</b>
<b>Gliclazide</b>
<b>Irbésartan</b>
<b>Rabéprazole</b>
<b>Letrozole</b>
<b>Candésartan</b>
<b>Amoxicilline/Acide Clavulanique</b>
<b>Venlafaxine</b>
<b>Irbésartan + Hydrochlorothiazide</b>
<b>Répaglinide</b>

7.3. Résultats du questionnaire téléphonique réalisé entre le 10/10/2017 et le 21/12/2017

	Personne au téléphone (pharmacien, préparateur)	AINS	ATB Infantiles	Antihypertenseurs	Antidépresseurs
1	Pharmacien	2	3		1
2	Pharmacien		3	2	1
3	Pharmacien		1	3	2
4	Préparateur	2	1		3
5	Pharmacien		2	3	1
6	Pharmacien		3	1	2
7	Pharmacien	1		3	2
8	Pharmacien	3		2	1
9	Préparateur	1		2	3
10	Pharmacien		3	1	2
11	Pharmacien	1	3	2	
12	Pharmacien	3		1	2
13	Pharmacien	3	2		1
14	Préparateur	1		2	3
15	Pharmacien		3	2	1
16	Pharmacien	2		1	3
17	Pharmacien	3	2		1
18	Pharmacien	1		2	3
19	Préparateur	1		3	2
20	Pharmacien	2	3		1
21	Pharmacien	3	1		2

22	Préparateur	1	3		2
23	Pharmacien	3		2	1
24	Préparateur	2	3		1
25	Pharmacien	3		1	2
26	pharmacien	1	2		3
27	Pharmacien		2	1	3
28	Pharmacien	3	2		1
29	Pharmacien		1	3	2
30	Pharmacien		3	2	1
31	Pharmacien		3	2	1
32	Pharmacien		3	1	2
33	Préparateur		3	1	2
34	Pharmacien	3		2	1
35	Pharmacien	3		1	2
36	Préparateur	3		2	1
37	Pharmacien	2		3	1
38	Pharmacien	2	3	1	
39	Pharmacien	3		1	2
40	Préparateur	3		2	1
41	Pharmacien		3	2	1
42	Préparateur	3	2	1	
43	Pharmacien		3	2	1
44	Préparateur	3		1	2
45	Pharmacien		3	2	1
46	Préparateur	3	2	1	

47	Pharmacien	3		1	2
48	Pharmacien		3	2	1
49	Pharmacien	3		1	2
50	Préparateur	2		1	3
51	Pharmacien	3		2	1

	AINS	ATB infantiles	Antihypertenseurs	Antidépresseurs
<b>Nombre de "1" &lt;=&gt; le + de problèmes pour substituer</b>	8	4	17	<b>22</b>
<b>Nombre de "2" &lt;=&gt; Moins de problèmes que la catégorie 1</b>	8	8	<b>18</b>	17
<b>Nombre de "3" &lt;=&gt; Moins de problèmes que la catégorie 1 et 2</b>	<b>19</b>	18	6	8
<b>Total du nombre de vote pour la catégorie</b>	35	30	41	47

Pour tous les modes de calculs les antidépresseurs restent la catégorie la plus difficile à substituer.

Ensuite les résultats sont moins contrastés. La catégorie qui revient en 2<sup>e</sup> position correspond aux antihypertenseurs avec 17 « 1 » et 18 pharmacies considérant que cette catégorie est la 2<sup>e</sup> plus difficile à substituer pour 41 votes au total. La 3<sup>e</sup> position revient aux AINS avec 19 pharmacies considérant que cette catégorie est la 3<sup>e</sup> plus difficile.

Par contre en considérant le nombre de votes « absolu » pour la catégorie, les antidépresseurs sont toujours en tête avec 47 votes, tandis que cette fois les antihypertenseurs obtiennent la 2<sup>e</sup> position avec 41 pharmacies ayant voté pour cette catégorie. La 3<sup>ème</sup> place revient aux AINS avec 35 votes, et la dernière est destinée aux Antibiotiques infantiles avec 30 votes.

Les résultats obtenus nous font choisir la classe des traitements antidépresseurs pour l'analyse des formules galéniques.

## 8. Références bibliographiques

1. ANSM - Qu'est-ce que la biodisponibilité et la bioéquivalence ? [Internet]. 2016 [cité 12 août 2017]. Disponible sur: <http://www.ansm.sante.fr>
2. LEEM. LEEM : Bilan économique 2017 [Internet]. [cité 23 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/010917-BilanEco2017-HDsans.pdf>
3. Code de la santé publique - Article L5111-1 [Internet]. Code de la santé publique Modifié par Loi n° -248 du février 2007 - art. 3 JORF 27 février 2007, 2007. Disponible sur: [legifrance.gouv.fr](http://legifrance.gouv.fr)
4. Ordonnance no 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins | Legifrance [Internet]. [cité 22 juill 2016]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000192992&fastPos=%201&fastReqId=915878751&categorieLien=id&oldAction=rechTexte>
5. Décision du 23 juin 1998 portant inscription au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R. 5143-8 du code de la santé publique.
6. Loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999.
7. Décret no 99-486 du 11 juin 1999 relatif aux spécialités génériques et au droit de substitution du pharmacien et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 99-486 juin, 1999.
8. Code de la santé publique - Article L5121-1 [Internet]. Code de la santé publique Modifié par Loi n° -810 du août 2004 - art. 30 JORF 17 août 2004, 2004. Disponible sur: [legifrance.gouv.fr](http://legifrance.gouv.fr)
9. Décret n° 2011-149 du 3 février 2011 relatif à l'inscription au répertoire des groupes génériques des spécialités qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence | Legifrance [Internet]. [cité 14 sept 2016]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2011/2/3/ETSP1028649D/jo>
10. Chapple CR, Al-Shukri SH, Gattegno B, Holmes S, Martínez-Sagarra JM, Scarpa RM, et al. Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia (LUTS/BPH): Efficacy and Tolerability in a Placebo and Active Comparator Controlled Phase 3a Study. *Eur Urol Suppl.* 1 févr 2005;4(2):33-44.
11. Code de la santé publique - Article L5121-1 5e b. Code de la santé publique.
12. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) § 24b Zulassung eines Generikums, Unterlagenschutz [Internet]. [cité 15 mars 2018]. Disponible sur: [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/\\_\\_24b.html](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/__24b.html)

13. Research C for DE and. Generic Drugs - Generic Drug Facts [Internet]. [cité 6 mars 2018]. Disponible sur:  
<https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/GenericDrugs/ucm167991.htm>
14. ANSM. Les médicaments génériques : des médicaments à part entière. 2012.
15. ANSM. Avis au demandeur d'AMM version finale septembre 2014.doc - ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf [Internet]. [cité 10 févr 2017]. Disponible sur:  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf)
16. CTD : ICH [Internet]. [cité 16 févr 2017]. Disponible sur:  
<http://www.ich.org/products/ctd.html>
17. Code de la santé publique - Article R5121-28. Code de la santé publique.
18. Journal Officiel de l'Union Européenne. DIRECTIVE 2003/94/CE DE LA COMMISSION du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain [Internet]. 2003 [cité 17 févr 2017]. Disponible sur: [http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2003\\_94/dir\\_2003\\_94\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_fr.pdf)
19. Journal Officiel de l'Union Européenne. Lignes directrices du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain (2015/C 95/02).
20. L'inspection - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 févr 2017]. Disponible sur:  
[http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-inspection/\(offset\)/3#paragraph\\_92669](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-inspection/(offset)/3#paragraph_92669)
21. Contrôles des médicaments génériques, donnés de 2015 [Internet]. Disponible sur:  
<http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/des-medicaments-controles>
22. Ordre National des Pharmaciens. Les Cahiers de l'Ordre national des Pharmaciens : La qualité de la chaîne du médicament à l'heure de la mondialisation - Des rumeurs à l'information [Internet]. 2013 [cité 10 mars 2017]. Disponible sur:  
[http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/122407/639807/version/1/file/C\\_T4-Qualite\\_de\\_la\\_chaine\\_du\\_medicament-Octobre2013.pdf](http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/122407/639807/version/1/file/C_T4-Qualite_de_la_chaine_du_medicament-Octobre2013.pdf)
23. Des médicaments contrôlés [Internet]. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. 2016 [cité 3 mars 2017]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/soins-et->

maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/des-medicaments-controles

24. ANSM. Rapport d'activité 2015 de l'ANSM [Internet]. [cité 28 févr 2017]. Disponible sur:  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a0837cbdce9c17e820813035455d67f6.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a0837cbdce9c17e820813035455d67f6.pdf)
25. Suspension des AMM de 25 médicaments commercialisés en France à compter du 18/12/2014 - e6f14d76a5b665d5dea22c8aa12db905.pdf [Internet]. [cité 28 févr 2017]. Disponible sur:  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/e6f14d76a5b665d5dea22c8aa12db905.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e6f14d76a5b665d5dea22c8aa12db905.pdf)
26. Inspection Générale des Affaires Sociales. Evaluation de la politique française des médicaments génériques. sept 2012 [cité 31 oct 2016]; Disponible sur:  
[http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-115P\\_-\\_DEF\\_sans\\_sign.pdf](http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-115P_-_DEF_sans_sign.pdf)
27. Académie nationale de pharmacie. « Matières premières pharmaceutiques, - Recommandations\_MatiEres\_premiEres\_pharma\_Conseil\_22.06.2011\_(VF).pdf [Internet]. [cité 8 mars 2017]. Disponible sur:  
[http://www.acadpharm.org/dos\\_public/Recommandations\\_MatiEres\\_premiEres\\_pharma\\_Conseil\\_22.06.2011\\_\(VF\).pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_MatiEres_premiEres_pharma_Conseil_22.06.2011_(VF).pdf)
28. 100 % du paracétamol est fabriqué hors d'Europe - Le Parisien [Internet]. [cité 25 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.leparisien.fr/espace-premium/fait-du-jour/100-du-paracetamol-est-fabrique-hors-d-europe-10-12-2012-2394601.php>
29. le\_marche\_du\_medicament\_generique\_et\_biosimilaire\_en\_france\_-\_constats\_et\_propositions\_-\_fevrier\_2016.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2016]. Disponible sur:  
[http://new.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/assets/le\\_marche\\_du\\_medicament\\_generique\\_et\\_biosimilaire\\_en\\_france\\_-\\_constats\\_et\\_propositions\\_-\\_fevrier\\_2016.pdf](http://new.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/assets/le_marche_du_medicament_generique_et_biosimilaire_en_france_-_constats_et_propositions_-_fevrier_2016.pdf)
30. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique Modifié par Ordonnance n° -966 du juillet 2016 - art. 2, 2016.
31. Code de la santé publique - Article R5121-5. Code de la santé publique.
32. Code de la santé publique - Article R5121-5-2. Code de la santé publique.
33. Le Répertoire des Génériques - ANSM [Internet]. [cité 30 janv 2018]. Disponible sur:  
[http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-repertoire-des-generiques/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-repertoire-des-generiques/(offset)/5)
34. Loi n° 2002-1487 du 20 décembre 2002 de financement de la sécurité sociale pour 2003.

35. Doliprane, Dafalgan et Efferalgan sauvent provisoirement leur peau [Internet]. Challenges. [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.challenges.fr/entreprise/doliprane-dafalgan-et-efferalgan-paracetamol-ne-deviendront-pas-un-medicament-generique\\_74320](https://www.challenges.fr/entreprise/doliprane-dafalgan-et-efferalgan-paracetamol-ne-deviendront-pas-un-medicament-generique_74320)
36. La revue prescrire. La politique des génériques en France : Une mascarade. Prescrire. Juin 2004;Tome 24(251):425.
37. LOI n° 2014-1554 du 22 décembre 2014 de financement de la sécurité sociale pour 2015 - Article 61. 2014-1554 décembre, 2014.
38. L'ANSM publie un nouveau répertoire de groupes génériques de médicaments à base de plantes - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 avr 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-nouveau-repertoire-de-groupes-generiques-de-medicaments-a-base-de-plantes-Point-d-Information>
39. Code de la santé publique - Article L5121-10. Code de la santé publique.
40. Organisation Mondiale de la Santé. Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques - Recueil de directives et autres documents - Volume 1. Doc. Ref. : CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1, [Internet]. [cité 30 sept 2016]. Disponible sur: [http://apps.who.int/prequal/info\\_applicants/BE/EMEA\\_BE\\_guideline2010.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_applicants/BE/EMEA_BE_guideline2010.pdf)
41. EMA. Guideline on bioanalytical method validation' (EMA/CHMP/EWP/192217/2009) [Internet]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500109686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf)
42. Villier C. Cours de Mme VILLIER [UE8-4]: Les médicaments génériques et leurs effets indésirables. 2014.
43. Baumann-Thiriez A. La vérité sur les 20 % de différence entre princeps et générique. [Internet]. La Revue Pharma n°98. 2013 [cité 10 févr 2017]. Disponible sur: [http://actuteva.tevafrance.com/tevacademie/bioequivalence\\_pharma\\_31012013.pdf](http://actuteva.tevafrance.com/tevacademie/bioequivalence_pharma_31012013.pdf)
44. AFSSAPS. Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques - Unité de pharmacovigilance - Compte rendu de la réunion du mardi 29 janvier 2008 [Internet]. [cité 5 avr 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/51b8cbe9f849863e72aa535591913dd1.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/51b8cbe9f849863e72aa535591913dd1.pdf)
45. CHMP. Guideline on the investigation of bioequivalence - CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\* [Internet]. 2010 [cité 15 mars 2018]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)

46. ANSM. Fiche bioéquivalence-ANSM [Internet]. 2016 [cité 16 févr 2017]. Disponible sur:  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/4662cc38f128ef431f31decf55ec3bfd.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4662cc38f128ef431f31decf55ec3bfd.pdf)
47. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother.* oct 2009;43(10):1583-97.
48. Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 5 janv 2013;14(1):1.
49. Dunne SS, Dunne CP. What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on stakeholder perceptions of generic drugs. *BMC Med.* 2015;13:173.
50. Guideline o the Investigation of Bioequivalence - WC500070039.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2016]. Disponible sur:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)
51. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP) - NOTE FOR GUIDANCE ON THE INVESTIGATION OF BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE [Internet]. 2001 [cité 5 oct 2016]. Disponible sur:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC50003008.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003008.pdf)
52. Rockville. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System. Food and Drug Administration [Internet]. 2000 [cité 10 juill 2016]. Disponible sur:  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070246.pdf>
53. WHO. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms - WHO Technical Report Series, No. 937, 2006 [Internet]. Disponible sur:  
[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/ProposalWaiveVivoBioequivalenceRequirementsModelListEssentialMedicinesImmediateReleaseSolidOralDosageFormsTRS937Annex8.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/ProposalWaiveVivoBioequivalenceRequirementsModelListEssentialMedicinesImmediateReleaseSolidOralDosageFormsTRS937Annex8.pdf)
54. ICH. Final endorsed Concept Paper M9: Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers 7 October 2016 [Internet]. [cité 3 déc 2018]. Disponible sur:  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M9/ICH\\_M9\\_Concept\\_paper-final\\_7Oct2016.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M9/ICH_M9_Concept_paper-final_7Oct2016.pdf)

55. FDA. Dissolution Testing and Specification Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Containing Biopharmaceutics Classification System Class 1 and 3 Drugs Guidance for Industry [Internet]. [cité 3 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM456594.pdf>
56. Davit BM, Kanfer I, Tsang YC, Cardot J-M. BCS Biowaivers: Similarities and Differences Among EMA, FDA, and WHO Requirements. *AAPS J.* 4 mars 2016;18(3):612-8.
57. Research C for DE and. About the Center for Drug Evaluation and Research - The Biopharmaceutics Classification System (BCS) Guidance [Internet]. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm128219.htm>
58. WHO. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability [Internet]. [cité 3 déc 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21898en/s21898en.pdf>
59. Wehrlé P. Pharmacie Galénique : Formulation et technologie pharmaceutique. Etudes et diplômes en pharmacie. MALOINE; 2007. 359 p.
60. Liste des Excipients à Effet Notoire Mise à Jour de la liste et des libellés selon le Guideline européen 2003 AFSSAPS- Deuxième révision du 3 mars 2009 [Internet]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf)
61. Excipients à effet notoire et information pour la notice - EMA [Internet]. 2017. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003412.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf)
62. Règles de dispensation et de substitution des médicaments génériques [Internet]. [cité 26 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/medicaments-generiques/regle-dispensation-substitution-medicaments-generiques>
63. Pfizer a lancé son autogénérique - Le Moniteur des Pharmacies n° 2935 du 26/05/2012-Revues- Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 17 août 2016]. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2935/pfizer-a-lance-son-autogenerique.html>
64. MARIMBERT J. Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie - Information destinée aux pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers [Internet]. 2008 [cité 16 janv 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Substitution-des-medicaments-antiepileptiques-dans-l-epilepsie>

65. Polard E, Nowak E, Happe A, Biraben A, Oger E, GENEPI Study Group. Brand name to generic substitution of antiepileptic drugs does not lead to seizure-related hospitalization: a population-based case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* nov 2015;24(11):1161-9.
66. Kesselheim AS, Stedman MR, Bubrick EJ, Gagne JJ, Misono AS, Lee JL, et al. Seizure Outcomes Following Use of Generic vs. Brand-Name Antiepileptic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs.* 26 mars 2010;70(5):605-21.
67. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Arrêté du 7 novembre 2013 portant approbation de l'avenant no 7 à l'accord national relatif à la fixation d'objectifs de délivrance de spécialités génériques. 15/11/2013 [Internet]. [cité 30 janv 2017]; Disponible sur: [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/joe\\_avenant\\_7.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/joe_avenant_7.pdf)
68. El Haïk et al. Utilisation des génériques au long cours : cas particulier de la buprénorphine haut-dosage, P2T, CEIP PACA Corse [Internet]. 2011 [cité 1 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.observation-pharmacodependance.org/spip.php?article91>
69. Compte Rendu - Point d'information sur les dossiers discutés en commission des stupéfiants et psychotropes [Internet]. 2013 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c8dc712e050f9aa116e3466a202d18b4.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c8dc712e050f9aa116e3466a202d18b4.pdf)
70. Raymond C rowe, Paul J Sheskey and Siân C Owen. *Handbook of Pharmaceuticals Excipients - Fifth Edition.*
71. AFSSAPS. Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique - Information destinée aux pharmaciens d'officine et hospitaliers [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-substitution-des-specialites-a-base-de-levothyroxine-sodique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
72. Hennessey JV. Generic vs Name Brand L-Thyroxine Products: Interchangeable or Still Not? *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2013;98(2):511-4.
73. ANSM. Point d'information : Lévothyrox(lévothyroxine) : Difficultés d'approvisionnement [Internet]. 2013 [cité 13 févr 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/328a9ea172cb70b529a7de86213f4a06.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/328a9ea172cb70b529a7de86213f4a06.pdf)
74. Videla C, Godoy C. Converting to a generic formulation of mycophenolate mofetil in stable kidney transplant recipients: 1 year of drug surveillance and outcome. *Transplant Proc.* avr 2007;39(3):602-5.
75. Sabatini, S., et al. Drug substitution in transplantation: a National Kidney Foundation White Paper. *Am J Kidney Dis,* 1999. 33(2): p. 389-97.

76. Yann le Meur, Laurent Sebbag et al. Recommandation de la SFT sur l'utilisation des génériques des immunosuppresseurs [Internet]. [cité 13 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.transplantation-francophone.org/modules/news/article.php?storyid=73>
77. Vesga O, Agudelo M, Salazar BE, Rodriguez CA, Zuluaga AF. Generic Vancomycin Products Fail In Vivo despite Being Pharmaceutical Equivalents of the Innovator. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2010;54(8):3271-9.
78. Académie nationale de pharmacie. Rapport Académique sur les médicaments génériques - Académie nationale de Pharmacie [Internet]. 2012 [cité 16 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/RAPPORT\\_GEnEriques\\_VF\\_2012.12.21.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/RAPPORT_GEnEriques_VF_2012.12.21.pdf)
79. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Statement about Product Quality of Parenteral Vancomycin Products [Internet]. [cité 23 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm295414.htm>
80. Nambiar S, Madurawe RD, Zuk S, Khan SR, Ellison CD, Faustino PJ, et al. Product Quality of Parenteral Vancomycin Products in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 6 févr 2012;AAC.05344-11.
81. Hadwiger ME, Sommers CD, Mans DJ, Patel V, Boyne MT. Quality Assessment of US Marketplace Vancomycin for Injection Products Using High Resolution LC-MS and Potency Assays. *Antimicrob Agents Chemother.* 27 févr 2012;AAC.00164-12.
82. Arrêté du 4 août 1987 relatif aux prix et aux marges des médicaments remboursables et des vaccins et des allergènes préparés spécialement pour un individu - Article Annexe I-1.
83. Arrêté du 14 décembre 2017 portant approbation de l'avenant 11 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
84. Avantages commerciaux dans le secteur pharmaceutique [Internet]. Le portail des ministères économiques et financiers. [cité 9 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/avantages-commerciaux-dans-secteur-pharmaceutique>
85. LEEM. L'économie du médicament : Comment le prix du médicament est-il fixé en France? [Internet]. 2012 [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: [https://www.leem.org/sites/default/files/100questions\\_Leem\\_Fiche-62.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem_Fiche-62.pdf)
86. Gimbert V, Benamouzig D. Les médicaments et leurs prix : comment les prix sont-ils déterminés? [Internet]. Commissariat générale à la stratégie et à la prospective. [www.strategie.gouv.fr](http://www.strategie.gouv.fr). 2014 [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: <https://hal-sciencespo.archives-ouvertes.fr/hal-01070552/document>
87. Médicaments génériques : rapport 2012 de la Mutualité Française avec 10 propositions pour restaurer la confiance [Internet]. La Mutualité Française. [cité 10

- oct 2016]. Disponible sur: <https://www.mutualite.fr/presse/Medicaments-generiques-rapport-2012-de-la-Mutualite-Francaise-avec-10-propositions-pour-restaurer-la-confiance/>
88. Assurance Maladie. Liste des Génériques soumis au TFR. 9 sept 2016 [cité 24 oct 2016]; Disponible sur:  
[http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/TFR\\_01\\_09\\_2016.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/TFR_01_09_2016.pdf)
  89. Delcroix-Lopes S, Van der Erf S. Points de repères n°39 : Le coût des génériques en Europe [Internet]. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. 2012 [cité 9 mai 2018]. Disponible sur:  
[https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Points\\_de\\_reperes\\_n\\_39\\_-\\_Cout\\_des\\_generiques\\_en\\_Europe.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_reperes_n_39_-_Cout_des_generiques_en_Europe.pdf)
  90. Code de la sécurité sociale - Article L162-16. Code de la sécurité sociale.
  91. Arrêté du 24 juin 2016 portant approbation de l'avenant no 10 à l'accord national relatif à la fixation d'objectifs de délivrance de spécialités génériques [Internet]. 2016 [cité 31 oct 2016]. Disponible sur:  
[http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/JO\\_avenant\\_10.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/JO_avenant_10.pdf)
  92. Article 50 - LOI n° 2008-1330 du 17 décembre 2008 de financement de la sécurité sociale pour 2009 [Internet]. 2008-1330 décembre, 2008. Disponible sur:  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019942966&categorieLien=id>
  93. Enquête exclusive : la prescription en DC vue par 2 053 professionnels de santé libéraux et hospitaliers [Internet]. VIDAL. [cité 12 juin 2017]. Disponible sur:  
[https://www.vidal.fr/actualites/21412/enquete\\_exclusive\\_la\\_prescription\\_en\\_dc\\_vue\\_par\\_2\\_053\\_professionnels\\_de\\_sante\\_liberaux\\_et\\_hospitaliers/](https://www.vidal.fr/actualites/21412/enquete_exclusive_la_prescription_en_dc_vue_par_2_053_professionnels_de_sante_liberaux_et_hospitaliers/)
  94. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé [Internet]. 2011-2012 décembre, 2011. Disponible sur:  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id>
  95. Policies and Legislation - United Kingdom [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.gabionline.net/Country-Focus/United-Kingdom/Policies-and-Legislation>
  96. British Generic Manufacturers Association (BGMA). BGMA Briefing Paper. June 2010 London, UK, BGMA [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur:  
[www.britishgenerics.co.uk/support/pdfs/bgma-briefing-paper.pdf](http://www.britishgenerics.co.uk/support/pdfs/bgma-briefing-paper.pdf)
  97. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [Internet]. [cité 15 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>

98. Points de reperes n 39 - Cout des generiques en Europe.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2017]. Disponible sur:  
[https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Points\\_de\\_reperes\\_n\\_39\\_-\\_Cout\\_des\\_generiques\\_en\\_Europe.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_reperes_n_39_-_Cout_des_generiques_en_Europe.pdf)
99. LEEM. Marché mondial [Internet]. [cité 19 mai 2018]. Disponible sur:  
<https://www.leem.org/marche-mondial>
100. IMS Health:Why We Need Generic Medicines A series on the role of Generic Medicines Part 3. 2015 Juin.
101. <http://www.medicinesforeurope.com/publications/?c=generic-medicines&t=infographics> Infographic: The Role of Generic Medicines in Sustaining Healthcare Systems 22 February 2016.
102. pharmacies.fr LM des. ROSEP génériques : objectif national de substitution à 90 % en 2018 - 13/03/2018 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 20 mars 2018]. Disponible sur:  
<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/rosp-generiques-objectif-national-de-substitution-a-90-percent-en-2018.html>
103. Bilan économique 2017 des Entreprises du médicament [Internet]. calameo.com. [cité 16 mars 2018]. Disponible sur:  
<http://www.calameo.com/read/002049284f367e8689b83>
104. LEEM. Bilan Economique - Edition 2016.
105. Gemme. Enjeux des médicaments génériques [Internet]. [cité 14 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.medicamentsgeneriques.info/enjeux-des-medicaments-generiques>
106. Gemme. Marché du médicaments générique 2015 [Internet]. 2016 [cité 12 mai 2016]. Disponible sur: <http://new.medicamentsgeneriques.info/marche-du-medicament-generique-2015>
107. Communiqué de presse : Le marché des médicaments génériques entre en récession : une perte de chance pour notre système de santé ! 2018.
108. Generic Drug Access & Savings in the U.S. - 2017 [Internet]. [cité 28 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com>
109. Pharmaceutical Market - Generic Market 2016 - OECD.Stat [Internet]. [cité 12 janv 2017]. Disponible sur:  
[https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH\\_PHMC#](https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH_PHMC#)
110. OECD. Panorama de la santé 2017 [Internet]. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2017 [cité 20 mars 2018]. Disponible sur:  
[http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/health\\_glance-2017-fr](http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/health_glance-2017-fr)

111. Brand vs generic drug prescriptions share U.S. 2005-2016 | Statistic [Internet]. Statista. [cité 28 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.statista.com/statistics/205042/proportion-of-brand-to-generic-prescriptions-dispensed/>
112. Stewart K, Alrasheedy A, Hassali M azmi, Kong D, Aljadhey H, Ibrahim MIBM, et al. Patient knowledge, perceptions, and acceptance of generic medicines: a comprehensive review of the current literature [Internet]. Patient Intelligence. 2014 [cité 16 sept 2016]. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/patient-knowledge-perceptions-and-acceptance-of-generic-medicines-a-co-peer-reviewed-fulltext-article-PI>
113. Colgan S, Faasse K, Martin LR, Stephens MH, Grey A, Petrie KJ. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. *BMJ Open*. 1 déc 2015;5(12):e008915.
114. Observatoire Sociétal du médicament - IPSOS pour le Leem - 6ème édition - 2016 | LEEM - Les entreprises du médicament [Internet]. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.leem.org/observatoire-societal-du-medicament-ipsos-pour-leem-6eme-edition-2016>
115. RIVIERE. Enquête exclusive : la prescription en DCI vue par 1 600 médecins et 400 pharmaciens d'officine - mars 2015 [Internet]. [cité 1 nov 2016]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/15210/enquete\\_exclusive\\_la\\_prescription\\_en\\_dci\\_vue\\_par\\_1\\_600\\_medecins\\_et\\_400\\_pharmaciens\\_d\\_officine/](https://www.vidal.fr/actualites/15210/enquete_exclusive_la_prescription_en_dci_vue_par_1_600_medecins_et_400_pharmaciens_d_officine/)
116. Journal officiel de la République française - N° 107 du 6 mai 2012 - Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. [Internet]. [cité 21 mars 2017]. Disponible sur: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/jo\\_convention\\_nationale.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/jo_convention_nationale.pdf)
117. Arrêté du 24 juin 2016 portant approbation des avenants 8 et 9 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie | Legifrance [Internet]. [cité 17 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032788512&categorieLien=id>
118. Cas particuliers [Internet]. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. 2016 [cité 17 mars 2017]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/cas-particuliers>
119. Kohli E, Buller A. Factors influencing consumer purchasing patterns of generic versus brand name over-the-counter drugs. *South Med J*. févr 2013;106(2):155-60.

120. Shrank WH, Stedman M, Ettner SL, DeLapp D, Dirstine J, Brookhart MA, et al. Patient, Physician, Pharmacy, and Pharmacy Benefit Design Factors Related to Generic Medication Use. *J Gen Intern Med.* sept 2007;22(9):1298-304.
121. Dohle S, Siegrist M. Cognitive and affective determinants of generic drug acceptance and use: cross-sectional and experimental findings. *Health Psychol Behav Med.* 1 janv 2013;1(1):5-14.
122. Cohen R, de La Rocque F, Lécuyer A, Wollner C, Bodin MJ, Wollner A. Study of the acceptability of antibiotic syrups, suspensions, and oral solutions prescribed to pediatric outpatients. *Eur J Pediatr.* juill 2009;168(7):851-7.
123. Wehrlé P. Pharmacie Galénique : Formulation et technologie pharmaceutique. Maloigne. 2007. (Etudes et diplômes en pharmacie).
124. Essai de dissolution des formes solides : Qu'est-ce que la quantité Q? Helpdesk - EDQM [Internet]. [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/fr/Helpdesk-1692.html?rubrique=801>
125. La galénique des médicaments | LEEM - Les entreprises du médicament [Internet]. [cité 12 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.leem.org/dossier/galenique-des-medicaments>



# **Serment de Galien**



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

LES MEDICAMENTS GENERIQUES EN FRANCE : ETAT DES LIEUX EN 2017 ET ILLUSTRATION A TRAVERS DES ANALYSES COMPARATIVES AU SEIN DE QUELQUES GROUPES GENERIQUES DU REPERTOIRE NATIONAL

RÉSUMÉ :

De nos jours, la substitution par les médicaments génériques en France rencontre toujours une certaine méfiance, tant de la part des patients, que de certains professionnels de santé. Partant de ce constat, ce travail a pour but de lever certaines inquiétudes concernant les médicaments génériques. Pour cela, un état des lieux le plus actualisé et complet possible est effectué. Les différentes définitions, aspects réglementaires et obligations concernant les médicaments génériques en France, ainsi que dans plusieurs pays occidentaux sont abordées. La notion de bioéquivalence est également détaillée, ainsi que l'origine de fabrication des médicaments génériques, très majoritairement européenne.

Le marché du médicament générique Français est ensuite évoqué d'un point de vue économique. Il est comparé à celui de nos voisins Anglais et Allemands et des Etats-Unis, qui sont des marchés plus développés. Par la suite, les causes de méfiance concernant les médicaments génériques chez les patients, pharmaciens et médecins sont déterminées, au travers de la lecture d'une méta-analyse parue en 2015 qui illustre en partie les freins au développement du générique en France.

Finalement, une comparaison qualitative des différentes formulations excipients employées au sein de plusieurs groupes génériques de la classe des antidépresseurs de forme orale solide est effectuée. Il ressort de ces analyses que lorsqu'il y a modification de la nature d'un ou de plusieurs excipients, celle-ci n'entraîne aucune variation significative de la biodisponibilité du médicament générique versus le médicament de référence, ceci permettant de rassurer quant à leur emploi.

MOTS CLÉS : Médicaments Génériques, Economie, Acceptabilité, Formulations.

FILIÈRE : Officine (Pharmacie)