



HAL
open science

Les médicaments génériques, et maintenant les médicaments hybrides, une chance pour pérenniser le système de santé français

Maÿlis Quedinel

► **To cite this version:**

Maÿlis Quedinel. Les médicaments génériques, et maintenant les médicaments hybrides, une chance pour pérenniser le système de santé français. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-03205350

HAL Id: dumas-03205350

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03205350v1>

Submitted on 22 Apr 2021

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.

UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTÉ – Département PHARMACIE

Année 2019

N°

THÈSE

pour le DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 29 Novembre 2019

par

Maylis QUEDINEL

Né(e) le 23/05/1994

à Harfleur (76)

***Les médicaments génériques, et maintenant les
médicaments hybrides, une chance pour pérenniser le
système de santé français***

Président du jury :

Monsieur Philippe VERITE, *Directeur de la filière Industrie de la Faculté de Pharmacie de Rouen*

Directrice de thèse :

Madame Hanane Feriel AZIZI, *Pharmacien Affaires Réglementaires, SANDOZ France*

Membres du jury :

Madame Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB, *Maître de conférences, Université de Rouen*

Madame Camille ROSSI, *Pharmacien Affaires Réglementaires, JANSSEN France*

REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord remercier particulièrement ma Directrice de thèse, Hanane Ferial AZIZI, Pharmacien Affaires Réglementaires au sein du laboratoire SANDOZ, de m'avoir accompagnée tout au long de mon année d'apprentissage et d'avoir accepté de m'épauler dans cette étape de la vie d'un pharmacien. Merci beaucoup aussi pour tes précieux conseils, ta gentillesse et ton soutien.

Je remercie également Monsieur Philippe VERITE, Directeur de la filière Industrie de la Faculté de Pharmacie de Rouen. Je vous remercie d'avoir été présent durant toutes mes années d'études pharmaceutiques et d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Merci beaucoup pour votre temps malgré vos nombreuses occupations.

Je remercie Madame Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB, membre de mon jury, d'avoir accepté d'examiner ma thèse et d'avoir consacré du temps à sa relecture.

Également, un grand merci à Madame Camille ROSSI, Pharmacien Affaires Réglementaires au sein du laboratoire JANSSEN. Nos parcours se ressemblent beaucoup et je suis fière que tu sois aujourd'hui membre de mon jury de thèse.

Plus personnellement, je remercie ma famille de votre soutien constant et de m'avoir notamment encouragée tout au long de mes études de Pharmacie. Je suis fière aujourd'hui de pouvoir présenter cette thèse.

Je remercie également chaleureusement l'ensemble des personnes qui m'ont entourée dans mon cursus pharmaceutique, mes amis et mes collègues. Leurs attentions et encouragements m'ont permis d'avancer.

MISE EN GARDE

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

LISTE ACTUALISEE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE L'UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique

Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAU	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>urnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>urnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CATANHEIRO	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation *SJ – Saint Julien Rouen*

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
MISE EN GARDE	3
LISTE ACTUALISEE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE L'UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN	4
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	15
GLOSSAIRE	16
INTRODUCTION	18
PARTIE I : LE MEDICAMENT GENERIQUE	20
1. Généralités	20
a) Le médicament de référence	20
b) Définition du médicament générique et ses enjeux	22
c) Prix du générique	23
2. Enregistrement d'un médicament générique	25
a) Procédures d'enregistrement d'un médicament	25
b) Points communs et différences entre produit de référence versus produit générique	28
c) Contenu d'un dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché pour un médicament générique	30
d) Etudes de bioéquivalence	36
3. Répertoire des médicaments génériques	40
a) Inscription et présentation du répertoire des médicaments génériques	40
b) Exemple d'un groupe de génériques	42
4. Droit de substitution	44
a) Définition du droit de substitution	44
b) Le Droit de substitution et ses règles	44
c) Acteurs de la substitution (médecins, pharmaciens, patients)	45
d) Les limites de la substitution	46
PARTIE II : LE MEDICAMENT HYBRIDE	48
1. Enregistrement d'un médicament hybride :	49
a) Définition du Code de la Santé Publique	49
b) Notion de produit de référence	49
c) Réglementation - Article 10.3	50
d) Les études précliniques et cliniques pour un médicament hybride	53
2. Exemples de médicaments hybrides	55
a) Médicaments hybrides, en lien avec l'indication	55
b) Médicaments hybrides, en lien avec le dosage	56
c) Médicaments hybrides, en lien avec la forme pharmaceutique	56
d) Médicaments hybrides, en lien avec la voie d'administration	57
e) Médicaments hybrides, en lien avec la bioéquivalence	57
3. Pourquoi des médicaments hybrides ?	58
a) Intérêt & Enjeux des médicaments hybrides	58
b) Inconvénients des médicaments hybrides	59
Partie III – LE REGISTRE HYBRIDE	61
1. Présentation du Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS19)	61
a) Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS)	61
b) Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) 2019	63

2. Décret relatif à l'inscription de spécialités au registre des groupes hybrides	65
a) Définition d'un décret	65
b) Proposition de décret relatif à l'inscription de spécialités au registre des groupes hybrides	66
c) Les questions soulevées sur le projet de décret par les industriels	68
3. Un projet de loi en cours de finalisation	71
a) Présentation du PLFSS 2019, mais encore des points à définir	71
b) Les produits enregistrés via un statut hybride mais ayant un statut générique	72
c) Les questions concernant le prix	72
d) La notion de répertoire et la substitution	74
CONCLUSION	76
BIBLIOGRAPHIE	77
ANNEXE 1 : LES DIFFERENTES SECTIONS DU COMMON TECHNICAL DOCUMENT (CTD)	82
ANNEXE 2 : LE PROCESSUS LEGISLATIF DES LOIS DE FINANCEMENT DE LA SECURITE SOCIALE	85
ANNEXE 3 : PROPOSITION DE DECRET RELATIF A L'INSCRIPTION DE SPECIALITES AU REGISTRE DES GROUPES HYBRIDES	87

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Liste des figures du document :

Figure 1 : La protection du médicament princeps

Figure 2 : Circuit de fixation du prix d'un médicament en France

Figure 3 : Le prix du médicament générique versus le prix du médicament princeps

Figure 4 : Structure du format CTD

Figure 5 : Définition de la bioéquivalence

Figure 6 : Schéma standard d'une étude de bioéquivalence

Figure 7 : La concentration plasmatique d'une substance active en fonction du temps

Figure 8 : Comparaison statistique des courbes de concentration en fonction du temps

Figure 9 : Formulaire (Application Form) à remplir par le demandeur pour obtenir une autorisation de mise sur le marché

Figure 10 : Les différentes étapes précliniques et cliniques du développement d'un médicament

Figure 11 : Le PLFSS et ses acteurs

Figure 12 : Identification et notification d'une spécialité hybride

Figure 13 : Le circuit du médicament avec la fixation du prix et du remboursement des médicaments

Liste des tableaux du document :

Tableau 1 : Les points communs et les points de différences entre un médicament d'origine et un médicament générique

Tableau 2 : Composition du dossier du médicament de référence

GLOSSAIRE

- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
- ASC : Aire Sous la Courbe
- ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
- CE : Commission Européenne
- CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
- CEESP : Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique
- CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use
- CMS : Concerned Member State
- CP : Centralised Procedure
- CCP : Certificat Complémentaire de Protection
- CSP : Code de la Santé Publique
- CT : Comité de Transparence
- CTD : Common Technical Document
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- DCP : Decentralised Procedure
- EMA : European Medicines Agency
- HAS : Haute Autorité de Santé
- ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
- JORF : Journal Officiel de la République Française
- LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
- MECSS : Mission d'Evaluation et de Contrôle des lois de financement de la Sécurité Sociale
- MRP : Mutual Recognition Procedure
- NS : Non Substituable
- PFHT : Prix Fabricant Hors Taxe
- PGR : Plan de Gestion de Risque
- PLFSS : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- RMS : Reference Member State

- SMR : Service Médical Rendu
- SPS : Summary of Pharmacovigilance Systems
- TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité
- UNCAM : Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie

INTRODUCTION

Aujourd'hui, en 2019, les innovations thérapeutiques sont de plus en plus nombreuses et coûteuses et s'ajoutent aux différents coûts que doit supporter l'Assurance Maladie afin de permettre la prise en charge de l'état de santé de la population française, dont l'espérance de vie ne cesse d'augmenter. Mais comment permettre l'accès des patients aux innovations thérapeutiques tout en gardant la soutenabilité du système de santé français. La soutenabilité peut se définir comme la capacité d'un système à répondre aux besoins du présent sans compromettre la possibilité pour les générations futures de répondre aux leurs. Ainsi, il est nécessaire de limiter les dépenses et d'augmenter les recettes pour prendre en charge les différentes innovations, notamment en oncologie.

Le médicament fait partie des dépenses de l'Assurance Maladie et représentait jusqu'à 16,6 % des remboursements de l'Assurance Maladie du régime général en 2018⁽¹⁾.

La consommation totale de médicaments en France correspond à 37,8 milliards d'euros (Toutes Taxes Comprises) en 2017 dont 32,6 milliards en ville⁽²⁾.

A côté des médicaments d'origine, qui sont développés par les laboratoires pharmaceutiques « princeps » et qui sont protégés par un brevet, sont apparus sur le marché depuis 1996, les médicaments génériques. Les médicaments génériques sont définis comme ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, la même biodisponibilité dans l'organisme que la spécialité de référence déjà autorisée, dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Egalement, depuis quelques années, des médicaments dits hybrides sont disponibles sur le marché. Ils ne répondent pas à la définition d'une spécialité générique parce qu'ils comportent par rapport à la spécialité de référence, des différences relatives aux indications thérapeutiques, au dosage, à la forme pharmaceutique, à la voie d'administration ou parce que la bioéquivalence au regard de cette spécialité de référence n'a pu être démontrée par des études de biodisponibilité.

L'Assurance Maladie tend chaque année à réduire ses dépenses et cela passe notamment par des économies sur les médicaments. Les médicaments génériques et maintenant les médicaments hybrides y contribuent pour une large part.

La part de marché actuelle observée des médicaments génériques, est de 37 %. Cette donnée est insuffisante et ne permet pas à la France de rejoindre les niveaux d'utilisation du générique observés notamment dans d'autres pays d'Europe (notamment en Allemagne 83 % et au Royaume-Uni 80 %) mais aussi aux Etats-Unis où ce taux atteint 86 %.⁽⁴⁾⁽⁵⁾

Malgré ce taux qui est encore faible, les médicaments génériques permettent déjà d'économiser environ 1,6 milliards d'euros par an⁽⁶⁾. Ces économies contribuent à garantir l'accès de tous aux innovations thérapeutiques, tout en garantissant la qualité des soins.

L'adoption de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) 2019 poursuit donc l'objectif visant à favoriser l'utilisation de spécialités génériques, induisant ainsi une diminution des dépenses publiques.

L'article 66 de la LFSS 2019 vise aussi à étendre le champ d'application de la substitution qui existe pour les médicaments génériques aux spécialités dites « hybrides », en créant un registre spécifique des médicaments hybrides.

L'objectif de ce travail est de présenter le médicament générique qui a aujourd'hui pris sa place sur le marché, de présenter « ces quasi-génériques » que sont les médicaments hybrides et enfin présenter le registre hybride évoqué dans la PLFSS 2019 (Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale) qui sera appliqué dès janvier 2020.

PARTIE I : LE MEDICAMENT GENERIQUE

1. Généralités

a) Le médicament de référence

Pour rappel, le Code de la Santé Publique (*article L.5111-1*) définit dans un article législatif, le médicament comme : « 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 ». ⁽³⁾

Un médicament est composé de 2 éléments :

- un ou plusieurs principes actifs, substances permettant l'action curative ou préventive du produit,
- un ou plusieurs excipients, permettant la fabrication et l'utilisation du médicament, mais qui ne présentent pas d'effets curatifs ou préventifs.

La phase de recherche et de développement d'un médicament s'étend sur une dizaine d'années. Pendant cette période, la molécule est étudiée, ses bénéfices et ses effets indésirables sont analysés *in vitro* et *in vivo*, respectivement chez l'animal et chez l'Homme.

Une fois les différents essais cliniques réalisés chez l'Homme, un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est déposé auprès des autorités de santé compétentes nationales (Par exemple : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)) ou Européenne (l'Agence Européenne d'évaluation des Médicaments (EMA)).

Ce dossier d'AMM regroupe notamment tous les résultats scientifiques obtenus pendant le processus de développement du médicament ainsi que les résultats des essais cliniques réalisés.

Une Autorisation de Mise sur le Marché sera délivrée par les autorités compétentes si le médicament répond à 3 critères principaux : sa qualité, son efficacité et sa sécurité et aussi si le rapport bénéfice/risque est favorable.

Une fois cette AMM obtenue, le médicament sera commercialisé et dispensé à de nombreux patients. Interviendra alors, une surveillance du médicament post-commercialisation et notamment l'évaluation des effets indésirables grâce à la pharmacovigilance, qui perdurera tout au long de la vie de ce produit.

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique développe et commercialise un nouveau médicament dit d'origine ou princeps, celui-ci sera protégé pendant plusieurs années.

Il existe 2 grands types de protection : la protection administrative des données et la protection liée aux brevets⁽⁷⁾.

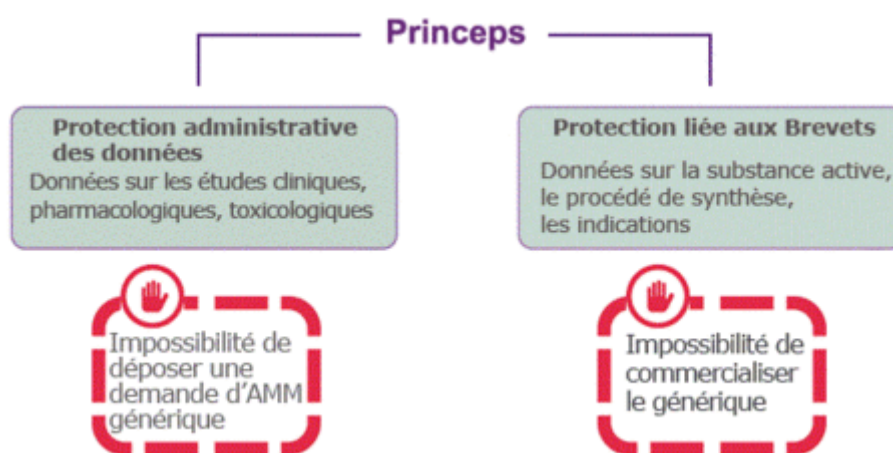


Figure 1 : La protection du médicament princeps⁽⁷⁾

➤ **La protection administrative des données** est la protection des études fournies dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du médicament d'origine. Elle varie en fonction de la date de dépôt du dossier d'origine :

- 10 ans en France pour les dossiers princeps déposés avant le 30/10/2005,

- 8 ans en France (et dans tous les états membres de l'UE) pour les dossiers princeps déposés après le 30/10/2005.

A la fin de cette période, un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché pour un médicament générique est alors possible.

➤ **La protection liée aux brevets** vise elle, à protéger la propriété commerciale et intellectuelle. Le brevet permet au laboratoire de tirer les bénéfices des investissements, suite au développement de son médicament, avant l'arrivée sur le marché de médicaments génériques.

Le brevet a une durée de :

- de 10 ou 11 ans à partir de la date d'AMM,
- jusqu'à 15 ans dans les cas de certificat complémentaire de protection (CCP) à partir de la première AMM délivrée dans l'Union Européenne.

Un médicament générique ayant reçu une Autorisation de Mise sur le Marché, ne peut être commercialisé qu'à partir de l'expiration du brevet du médicament princeps.

Le médicament générique doit évidemment avoir prouvé sa qualité pharmaceutique, sa sécurité d'emploi, son efficacité mais aussi sa bioéquivalence vis-à-vis de son médicament d'origine.

On appelle donc le **médicament d'origine ou princeps**, le premier médicament ayant reçu une Autorisation de Mise sur le Marché.

b) Définition du médicament générique et ses enjeux

Aujourd'hui, le médicament générique a sa propre définition dans le Code de la Santé Publique (CSP) par *l'article L-5121-1- 5a*. Ainsi, le médicament générique est défini comme ayant « la même composition qualitative et quantitative en principes actifs (substances à l'origine de l'efficacité du traitement), et la même forme pharmaceutique (comprimé, gélule, sirop...) que le médicament princeps. Les excipients (substances sans activité pharmacologique, jouant un rôle dans l'absorption du médicament, sa stabilité et son acceptabilité : couleur, goût ...) peuvent être différents de ceux du médicament princeps, de même que sa présentation (couleur, forme, goût...) et son nom commercial »⁽⁸⁾.

Un médicament générique est donc conçu à partir de la molécule d'un médicament déjà autorisé (appelé médicament d'origine ou princeps) dont le brevet est tombé dans le domaine public. Ce médicament doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, la même biodisponibilité dans l'organisme et en conséquence la même efficacité thérapeutique que la spécialité de référence.

La politique du médicament générique constitue un enjeu majeur de l'évolution du système de santé en France.

Les 2 enjeux principaux ⁽⁶⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾ du médicament générique sont :

➤ Nécessité pour les patients

Le vieillissement de la population et la prévalence des pathologies chroniques à traiter entraînent chaque année une augmentation des dépenses de santé.

Les laboratoires fabriquant des médicaments génériques reprennent des molécules déjà commercialisées et bien connues, leur permettant de générer des économies sur les coûts de recherche et de développement. Les médicaments génériques sont donc des traitements moins coûteux que le médicament de référence et permettent ainsi aux patients un meilleur accès à des médicaments de qualité car molécules ayant démontré leur efficacité et leur sécurité, et ceci à moindre coût.

Chaque année, les médicaments génériques permettent à la Sécurité Sociale d'économiser environ 2 milliards d'euros. Ces économies contribuent à garantir l'accès à l'innovation thérapeutique. En effet, les génériques stimulent la recherche et encouragent les laboratoires princeps à développer en parallèle, des médicaments innovants. Ces économies générées par les médicaments génériques peuvent être utilisées pour une meilleure prise en charge des traitements innovants, souvent plus coûteux.

La prise en charge médicamenteuse par des médicaments génériques est ainsi indispensable au système de santé en France et permet d'élargir l'accès aux soins.

➤ Nécessité pour la croissance et l'emploi

55 % des génériques commercialisés en France sont fabriqués dans l'hexagone sur une soixantaine de sites différents, représentant 15 000 emplois directs.

c) Prix du générique

En France, le prix de vente des médicaments remboursables est fixé par convention, suite à une discussion entre les autorités (CEPS : Comité Economique des Produits de Santé) et le laboratoire pharmaceutique, afin de déterminer un prix (Prix Fabricant Hors Taxe).

Ensuite, pour obtenir un remboursement, le laboratoire doit en faire la demande au Comité de Transparence (CT) de la HAS (Haute Autorité de Santé) par la soumission d'un dossier scientifique. Le Comité de Transparence (CT) évalue ce dossier et définit le Service Médical Rendu (SMR) du médicament et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).

L'avis rendu par le Comité de Transparence (CT) sera transmis au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) pour la fixation du prix et à l'Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie (UNCAM) pour la fixation du taux de remboursement.

La décision finale revient au Ministre de la Santé. Enfin, le prix du médicament sera publié au Journal Officiel de la République Française ainsi que son inscription au remboursement (pour les médicaments de ville) et / ou à la prise en charge (pour les médicaments hospitaliers).

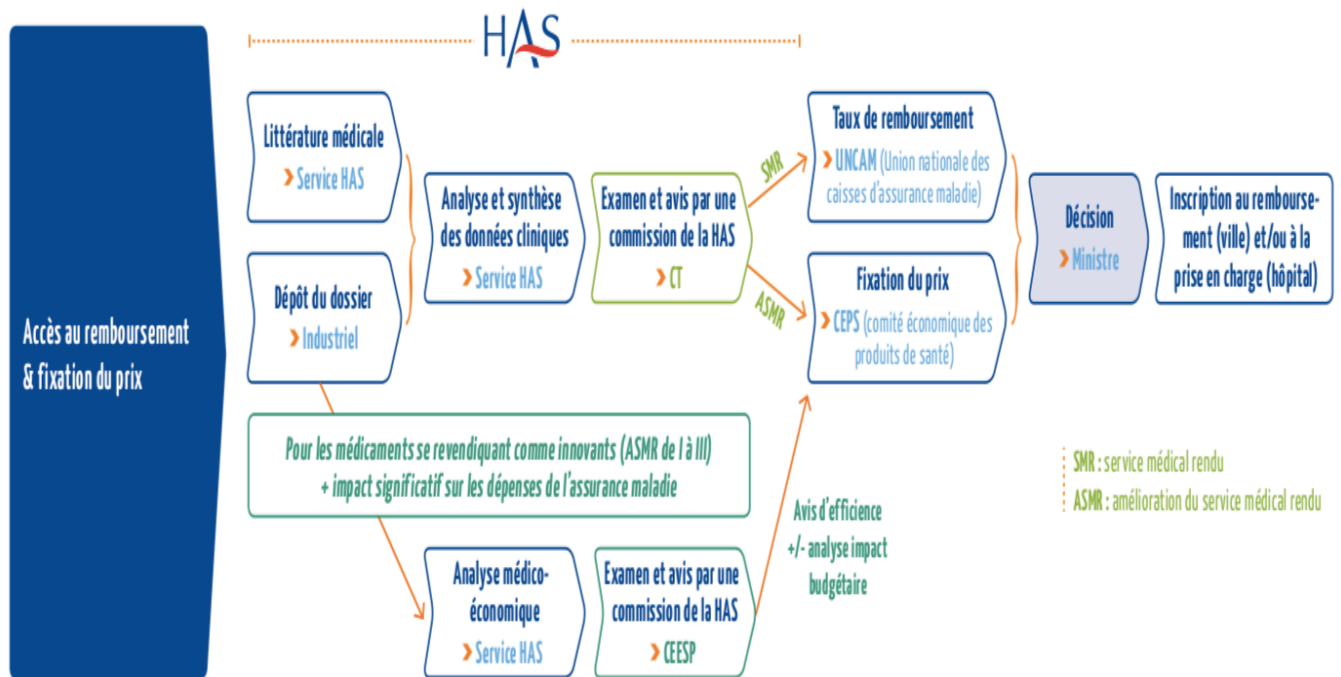


Figure 2 : Circuit de fixation du prix d'un médicament en France⁽¹¹⁾

Pour les médicaments génériques, le laboratoire n'a généralement pas de négociation à faire avec le CEPS et le taux de remboursement appliqué est le même que le médicament de référence.

Le Prix Fabricant Hors Taxe (PFHT) des médicaments génériques est fixé à – 60 % du prix du princeps depuis 2012. Une fois, le premier générique commercialisé, le prix du princeps est quand à lui diminué de 20 % (de son PFHT).

Il existe quelques exceptions dans le cadre desquelles la décote appliquée est plus faible, parmi elles : coûts de production élevés, faible prix du médicament d'origine, absence de médicament générique alors que le brevet est tombé dans le domaine public depuis longtemps, marchés peu importants...

A l'issue de 18 ou de 24 mois de commercialisation du premier médicament générique, le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) décide soit de la mise sous Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) du groupe générique (princeps + génériques pour une Dénomination Commune Internationale (DCI), un dosage et une forme galénique), soit de la baisse du prix du princeps (- 12,5 %) et des génériques (- 7 %), selon la pénétration des génériques. En effet, lorsque la substitution est jugée trop faible (moins de 60 %, 65 %, 70 % et 80 % de substitution après respectivement 12, 18, 24 et 36 mois de commercialisation), le groupe générique (le médicament d'origine et ses génériques) est mis sous tarif forfaitaire de responsabilité (TFR).

Le TFR est calculé à partir du prix des médicaments génériques les moins chers. Si le laboratoire pharmaceutique commercialisant le médicament d'origine décide de ne pas s'aligner sur ce tarif, il est remboursé sur le prix du TFR, la différence de prix étant à la charge du patient.⁽¹²⁾

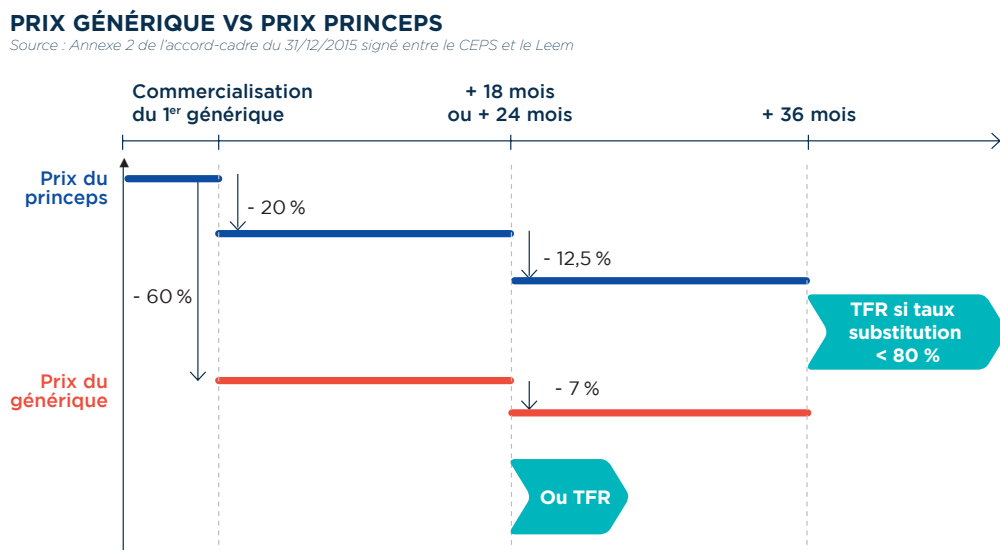


Figure 3 : Le prix du médicament générique versus les prix du médicaments princeps⁽¹²⁾

2. Enregistrement d'un médicament générique

a) Procédures d'enregistrement d'un médicament

La législation européenne sur les médicaments fait la distinction entre les autorisations de mise sur le marché de l'Union Européenne et les autorisations nationales de mise sur le marché.

Ainsi plusieurs options sont possibles pour demander l'Autorisation de Mise sur le Marché d'un nouveau médicament en Europe :

- Procédure d'Autorisation Nationale
- Procédure Centralisée (CP)
- Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP)
- Procédure Décentralisée (DCP)

➤ **Procédure d'Autorisation Nationale** : limitée à un seul pays, pays où a été déposée la demande de l'AMM. Les autorisations nationales sont délivrées par les Etats membres par l'intermédiaire des autorités nationales compétentes. L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé) est en charge de l'évaluation et de la délivrance de l'AMM en France.

➤ **Procédures Européennes** , elles sont au nombre de trois :

Procédure Centralisée : une seule demande d'AMM est déposée auprès de l'EMA (European Medicines Agency, en français l'Agence Européenne des Médicaments), qui évalue le dossier (évaluation par le CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use, et en français le *comité pour l'évaluation des médicaments à usage humain*).

L'évaluation dure 277 jours. Le CHMP rend un avis à J 210, qui est entériné par la Commission Européenne (CE), 67 jours après.

Une seule évaluation aboutissant à une seule AMM, enregistrée dans l'ensemble des pays Européens (28 pays + Norvège / Islande).

Cette procédure a été instituée en 1995 et est régie par le règlement (CE) n°726/2004⁽¹³⁾. Le règlement instaure donc une procédure d'évaluation scientifique unique du plus haut niveau de qualité pour les médicaments relevant de son champ d'application.

Au départ, la procédure centralisée était obligatoire pour tous les produits issus de biotechnologie puis elle s'est élargie et est devenue obligatoire pour les médicaments traitant les cancers (oncologie), le diabète, le SIDA, les maladies orphelines et neurodégénératives, et les maladies auto-immunes et virales. L'objectif de cette procédure est de permettre l'accès rapidement aux produits innovants, à l'ensemble des citoyens de l'Union Européenne.

Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP) : cette procédure est définie par la directive 2001/83/CE⁽¹⁴⁾. Une AMM a été obtenue dans un pays via une Procédure Nationale. Le pays est alors nommé Etat Membre de Référence (RMS – Reference Member State) et présente son évaluation du médicament aux Etats Membres Concernés (CMS – Concerned Member State). Cette AMM est alors reconnue de manière mutuelle par les autres pays, permettant ainsi une extension de cette AMM à plusieurs autres pays dans l'Union Européenne.

Cette procédure européenne d'enregistrement permet donc d'obtenir une AMM identique dans plusieurs Etats Membres à partir d'une première AMM obtenue dans un Etat Membre de Référence (RMS – Reference Member State).

Cette procédure est donc basée sur le principe de la reconnaissance mutuelle des autorisations nationales. L'évaluation dure 90 jours.

Procédure Décentralisée (DCP) : cette procédure est définie par la directive 2001/83/CE (chapitre 4)⁽¹⁴⁾ et concerne les produits non enregistrés dans l'Union Européenne et non soumis à l'obligation de la soumission via une procédure centralisée.

L'enregistrement se fait en même temps dans un certain nombre de pays. Un pays de référence (RMS) est choisi, il sera responsable de la coordination de l'évaluation de la demande d'AMM. Les autres pays, dits pays concernés (CMS – Concerned Member State), évaluent également la demande d'AMM.

L'évaluation dure 210 jours, avec une période d'arrêt du calendrier d'évaluation (clock stop) entre le J105 et J106 de 3 mois minimum.

La procédure décentralisée reste la procédure de choix pour l'enregistrement des médicaments génériques.

b) Points communs et différences entre produit de référence versus produit générique

Tableau 1 : Les points communs et les points de différences entre un médicament d'origine et un médicament générique⁽¹⁵⁾

Points communs	Points de différence
<ul style="list-style-type: none"> - la Dénomination Commune Internationale (DCI) - la composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s) - la forme pharmaceutique - la biodisponibilité (vitesse et intensité de l'absorption de la substance active dans l'organisme) - la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit - les procédures d'obtention de l'AMM - les principes et exigences permettant la démonstration de la qualité du médicament, sa reproductibilité d'un lot à l'autre et sa stabilité - les règles de prescription et de délivrance - la dénomination commune de la substance active inscrite sur la boîte, - le taux de remboursement par la Sécurité Sociale, - les obligations des fabricants et exploitants de médicaments (y compris en matière de pharmacovigilance, de déclaration des effets 	<ul style="list-style-type: none"> - Le prix - Le nom - La présentation (emballage, couleur, forme, goût...) - Le nom du laboratoire pharmaceutique commercialisant le médicament - Les excipients (substances sans activité pharmacologique jouant un rôle dans l'absorption du médicament, sa stabilité et son acceptabilité : couleur, goût, etc.)

indésirables, de gestion des risques et d'information) - le circuit de notification des effets indésirables - le suivi des médicaments par l'ANSM	
---	--

La demande d'Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament générique est déposée auprès des autorités de santé via un dossier dit « allégé ».

En effet, ce dossier ne contiendra pas de données relatives aux essais précliniques et cliniques ; ces données ayant été fournies dans le dossier du produit de référence et déjà évaluées par les autorités de santé.

Les preuves de la sécurité et l'efficacité du médicament de référence ont été démontrées, ces deux preuves seront extrapolées au médicament générique.

Le dossier d'AMM du médicament générique peut ne pas comporter de données précliniques (sécurité), il peut contenir uniquement des données bibliographiques. La partie du dossier relative aux essais cliniques sera remplacée en général par les études de bioéquivalence.

Le dossier d'AMM d'un médicament générique doit absolument contenir 2 documents très importants :

- un dossier pharmaceutique prouvant la qualité du médicament générique,
- un dossier biopharmaceutique démontrant la bioéquivalence entre le médicament de référence et le médicament générique.

La composition du dossier d'AMM sera détaillé ultérieurement.

Ci-dessous un bref résumé de la composition du dossier du médicament de référence (dossier dit complet) et du dossier du médicament générique :

Tableau 2 : Composition du dossier du médicament de référence⁽¹⁶⁾

Dossier d'AMM	Médicaments princeps	Médicaments génériques
Module 1	Données administratives	Données administratives
Module 2	Résumé des dossiers (Résumé des modules)	Résumé des dossiers (Résumé des modules)
Module 3 (Qualité)	Données chimiques et pharmaceutiques	Données chimiques et pharmaceutiques
Module 4 (Sécurité)	Données toxicologiques (études précliniques)	NON APPLICABLE ou données bibliographiques
Module 5 (Efficacité)	Données cliniques complètes (études cliniques chez l'Homme)	Etudes de bioéquivalence

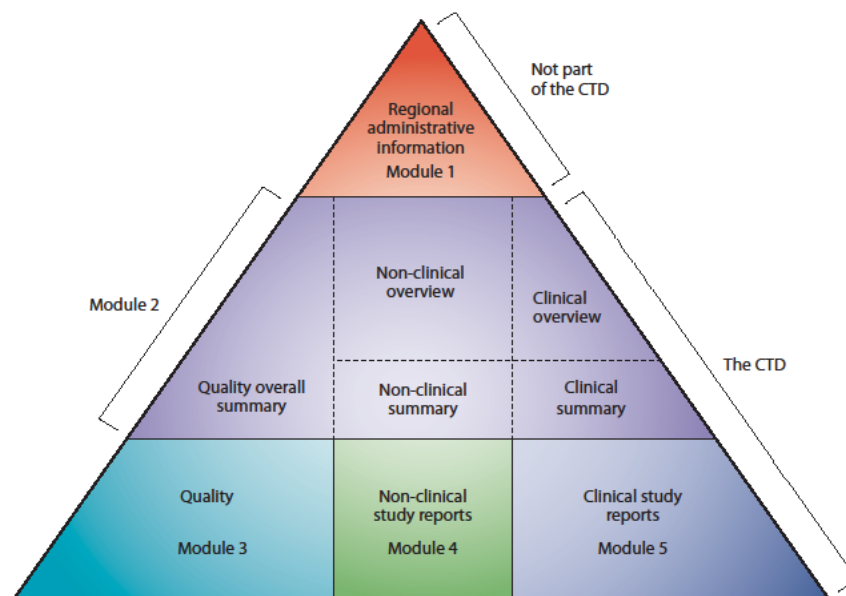
c) Contenu d'un dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché pour un médicament générique

Ce dossier de demande d'AMM doit être rédigé dans un format standardisé international appelé CTD (Common Technical Document). Ce format CTD est obligatoire en Europe, au Japon et aux Etats-Unis. Il permet de faciliter l'évaluation et les échanges d'informations entre les différentes autorités compétentes.

En Europe, l'évaluation du dossier d'AMM est effectuée par les autorités compétentes selon des procédures d'accès au marché (Procédure Nationale, Décentralisée, Centralisée et de Reconnaissance Mutuelle) définies dans la réglementation européenne du médicament mises initialement en place en 1965 (directive 65/65/CEE) et décrites précédemment.

L'organisation générale du format CTD est décrite dans la ligne directrice ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) M4 intitulée « Organisation du Document Technique Commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain »⁽¹⁷⁾. Le format CTD définit 5 parties pour le dossier de demande d'AMM, que l'on nomme Modules, comme décrit dans la figure ci-dessous. Les différentes sections du dossier CTD seront décrites en Annexe 1 « Les différentes sections du Common Technical Document (CTD) ».

CTD Triangle



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

Figure 4 : Structure du format CTD⁽¹⁸⁾

Le module 1 est spécifique à chaque pays tandis que les modules 2, 3, 4 et 5 sont communs à tous les pays.

Contenu du module 1 ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾ :

Ce module contient l'information administrative régionale, on y retrouvera notamment :

- une lettre de couverture,
- une table des matières,
- un formulaire de demande,
- l'information Produit (RCP, notice, étiquetage et maquettes),
- l'information sur les experts Qualité, Clinique et Non-clinique,
- exigences spécifiques liées au statut de la demande,
- une évaluation du risque environnemental,
- un résumé du Système de Pharmacovigilance (SPS) du demandeur,
- un Plan de Gestion de Risque (PGR).

Le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) est un document de quelques pages synthétisant les caractéristiques du médicament telles que la dénomination, la composition, la forme pharmaceutique, les indications thérapeutiques, la posologie, les contre-indications, les interactions, les effets indésirables, les propriétés pharmacologiques ainsi que les données pharmaceutiques. Le nom du titulaire ainsi que le numéro d'AMM sont également présents.

La notice, destinée au patient, présente l'essentiel des informations du RCP dans un vocabulaire plus accessible pour le patient.

L'étiquetage est un document qui présente les informations minimales à faire figurer sur le conditionnement secondaire (c'est-à-dire l'emballage extérieur) et le conditionnement primaire (par exemple le blister pour des comprimés).

Le RCP, la notice et l'étiquetage seront accolés à la lettre d'Autorisation de Mise sur le Marché donnée par l'autorité de santé.

Contenu du module 2 ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾:

Le Module 2, résume les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données non-cliniques et cliniques des Modules 3, 4 et 5.

L'organisation de ces résumés est décrite dans les lignes directrices ICH M4Q, M4S and M4E.

Le module 2 se présente sous la forme de 7 sections :

- Table des matières
- Introduction
- Quality Overall Summary (ou Résumé Global de la Qualité)
- Non-clinical Overview (ou Résumé détaillé non-clinique)
- Clinical Overview (ou Résumé détaillé clinique)
- Non-clinical Written and Tabulated Summaries (ou Résumé non-clinique)
- Clinical Summary (ou Résumé clinique)

Le « Quality Overall Summary » (QOS) ou Résumé global de la qualité décrit l'information relative aux données chimiques, pharmaceutiques et biologiques présentées dans le Module 3. Il suit la même présentation que celle du Module 3 et il ne doit en aucun cas contenir des informations ou justifications qui ne seraient pas présentes dans le Module 3 ou dans une autre section du dossier. Il doit mettre en évidence les paramètres et les points critiques relatifs aux aspects de la qualité et fournir une justification des écarts si les lignes directrices ne sont pas suivies.

Le « Non-clinical Overview » ou Résumé détaillé non-clinique est une évaluation critique de l'information préclinique du dossier.

Toute déviation des lignes directrices concernant la conduite des études précliniques doit être justifiée. Cette section doit présenter une discussion et une justification de la stratégie des études précliniques, une évaluation des études ayant permis d'établir un profil pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique du médicament. Les résultats de ces études précliniques doivent permettre de définir les caractéristiques du médicament et contribuer à démontrer la sécurité du médicament dans l'usage clinique attendu chez l'Homme.

Le « Clinical Overview » ou Résumé détaillé clinique est une analyse critique de l'information figurant dans le résumé clinique et les études cliniques présentées dans le Module 5 du dossier. Il doit décrire la démarche par rapport au développement clinique, évaluer la qualité du design et la performance des études cliniques, donner un bref résumé des observations cliniques issues

de ces études (Pharmacologie clinique, Efficacité, Sécurité) y compris les limites de ces études. Il doit également fournir une évaluation du rapport bénéfices/risques sur la base des résultats des études. Il est exigé une interprétation de la façon dont les observations relatives à l'efficacité et à la sécurité justifient la posologie proposée et les indications visées ainsi qu'une évaluation de la façon dont le résumé des caractéristiques du médicament est rédigé de manière à optimiser les bénéfices et gérer les risques.

Le « Non-clinical Summary » ou Résumé non-clinique est organisé sous forme de résumés factuels et tableaux récapitulatifs présentant les résultats des études de pharmacologie, pharmacocinétique et toxicologie réalisées chez l'animal.

Le « Clinical Summary » ou Résumé clinique présente un résumé factuel détaillé de l'information clinique incluse dans le Module 5. Ce résumé comporte les résultats de toutes les études biopharmaceutiques, des études cliniques de pharmacologie et des études cliniques d'efficacité et de sécurité.

Contenu du module 3 ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾ : partie qualité du dossier d'AMM

Le Module 3, est la partie Qualité du dossier qui sépare en deux sections différentes les informations relatives à la substance active d'une part (section 3.2.S) et le produit fini associé d'autre part (section 3.2.P).

On retrouvera dans la section 3.2.S relative à la substance active les informations suivantes :

- Informations générales (nomenclature, structure, propriétés générales),
- Fabrication (nom du fabricant, procédé de fabrication et contrôles en cours, contrôles des matières, des étapes critiques et des produits intermédiaires, validation du procédé de fabrication et développement pharmaceutique),
- Caractérisation (élucidation de la structure et impuretés),
- Contrôle de la substance active (spécifications utilisées pour le contrôle de routine et leur justification, méthodes analytiques et leur validation et résultats des contrôles réalisés sur différents lots),
- Substances de référence,

- Conditionnement de la substance active,
- Stabilité (types d'études réalisées, protocoles utilisés, description et validation des méthodes analytiques utilisées, résultats des études sous forme de tableaux, conclusions concernant la stabilité, protocole de stabilité post autorisation et engagement de stabilité si nécessaire).

On retrouvera dans la section 3.2.P relative au produit fini les informations suivantes :

- Description et composition du produit fini,
- Développement pharmaceutique (justification du choix des constituants du produit fini, de la formulation, du procédé de fabrication, du conditionnement, des attributs de la qualité microbiologique et de la compatibilité),
- Fabrication (nom du ou des fabricant(s), composition, procédé de fabrication et contrôles en cours, contrôles des étapes critiques et validation du procédé),
- Contrôle des excipients (spécifications et leur justification, méthodes analytiques et leur validation),
- Contrôle du produit fini (spécifications et leur justification, méthodes analytiques et leur validation, résultats des analyses de différents lots et caractérisation des impuretés),
- Substances de référence,
- Conditionnement du produit fini,
- Stabilité (types d'études réalisées, protocoles utilisés, résultats des études, conclusions concernant la stabilité, protocole de stabilité post autorisation et engagement de stabilité si nécessaire).

Contenu du module 4 ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾ : partie préclinique (sécurité)

Le Module 4 correspondant à la partie sécurité du dossier, contient les informations non-cliniques, c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'animal, sous forme de rapports d'études relatives à la pharmacologie, la pharmacocinétique et à la toxicité.

Contenu du module 5 ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾ pour l'efficacité et données relatives à la bioéquivalence

Le Module 5, correspondant à la partie sur l'efficacité, contient les informations cliniques, c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'Homme. On y retrouvera principalement les rapports des études cliniques (concernant les études biopharmaceutiques, de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et les études cliniques d'efficacité et de sécurité) ainsi que les données post-commercialisation de pharmacovigilance.

Pour les génériques, y seront intégrées les études de bioéquivalence.

d) Etudes de bioéquivalence

On définit la bioéquivalence, dans le Code de la Santé Publique⁽²¹⁾ dans l'article R5143-9, comme « l'équivalence des biodisponibilités ». Et la biodisponibilité se définit comme « la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique du principe actif ou de sa fraction thérapeutique, destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action ».

La bioéquivalence représente donc la quantité de principe actif absorbée par l'organisme, par rapport à la dose qui lui a été administrée et apporte donc la preuve de l'efficacité du médicament. Ainsi le comportement dans l'organisme (absorption, distribution, métabolisme et élimination) du médicament générique et du médicament princeps doit être identique.

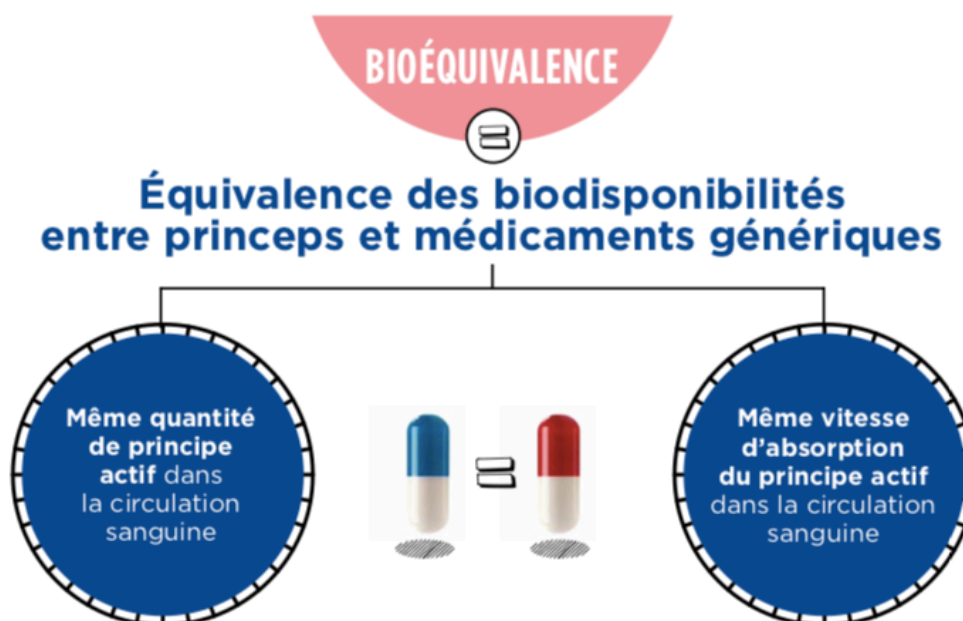


Figure 5 : Définition de la bioéquivalence⁽²²⁾

Les études de bioéquivalence sont le plus souvent réalisées chez des volontaires sains pour réduire la variabilité interindividuelle inhérente à la maladie.

Elles consistent à comparer, après administration du médicament générique ou du médicament d'origine, la concentration plasmatique du principe actif.

Le nombre de sujets inclus est calculé à l'aide de méthodes appropriées, et normalement, il ne doit pas être inférieur à 12. Dans la plupart des cas, l'étude est réalisée sur 12 à 36 sujets.

Les études de bioéquivalence sont réalisées selon un principe d'administration croisée. En effet chaque volontaire recevra une dose du princeps, puis la même dose du générique, ou inversement. Une période de latence est observée entre la prise des deux traitements. Cet intervalle est calculé de façon à s'assurer de l'élimination complète du premier traitement avant l'administration du second.

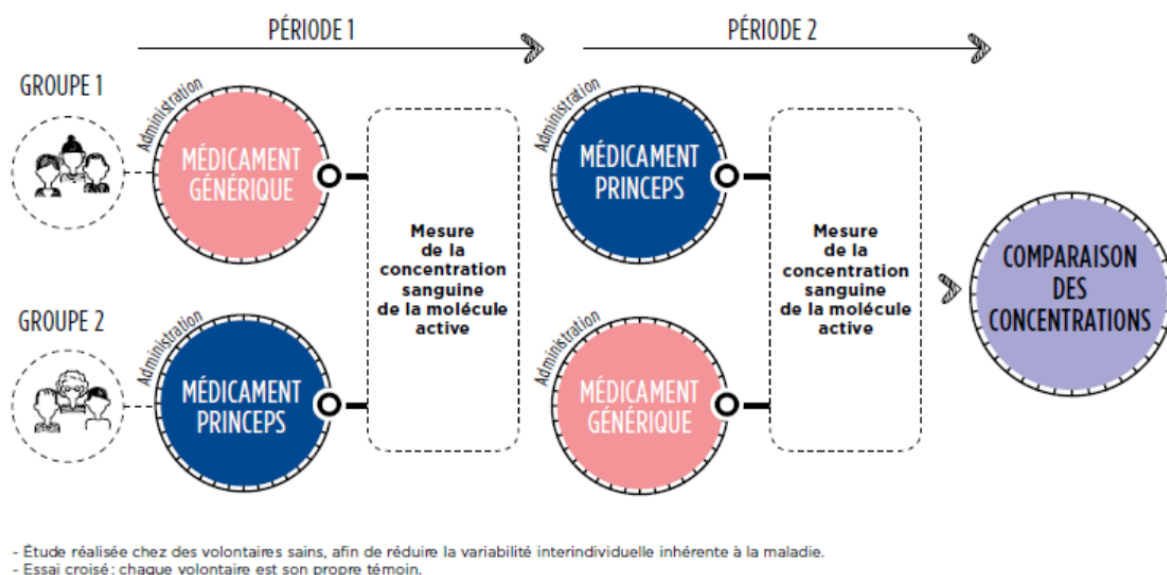


Figure 6 : Schéma standard d'une étude de bioéquivalence⁽²²⁾

Dans chaque cas, des prélèvements sanguins et/ou d'urine seront réalisés avant l'administration ainsi qu'au cours du traitement à intervalles réguliers. Ces échantillons permettront de mesurer l'évolution de la concentration dans le sang, du principe actif et du ou des métabolites au cours du temps.

Afin de comparer les deux produits, on trace des courbes de concentration dans le sang (le plasma ou le sérum) et/ou l'urine, puis on calcule les paramètres pharmacocinétiques suivants :

- **La concentration maximale en principe actif absorbé par l'organisme (= C_{max})**, et le temps correspondant à C_{max} , (= **T_{max}**), permettant d'apprécier la vitesse à laquelle le principe actif se retrouve dans l'organisme.

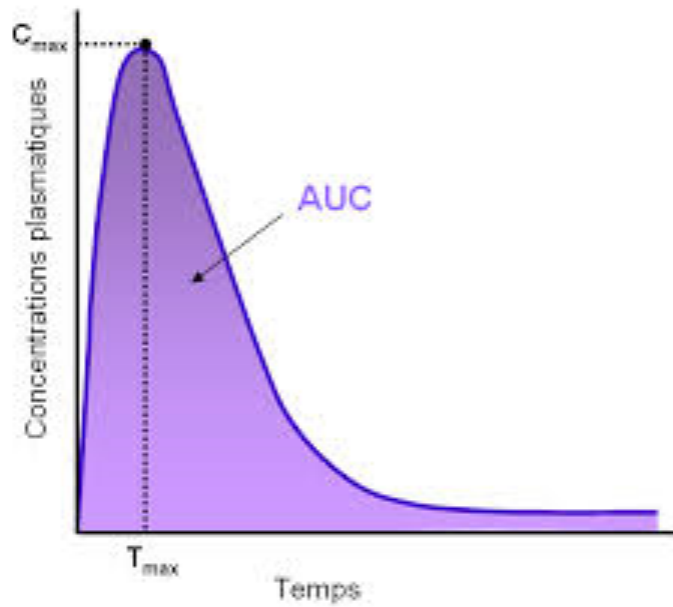


Figure 7 : La concentration plasmatique d'une substance active en fonction du temps⁽²³⁾

Cette courbe représente la concentration, autrement dit la proportion de la substance active dans le sang. Juste après l'administration, la concentration du médicament est faible, puis elle va augmenter pour atteindre la concentration maximale **C_{max}** au temps dit **T_{max}** . Enfin, la concentration va diminuer jusqu'à ce que la substance active disparaisse de l'organisme.

- **L'Aire Sous la Courbe (ASC)** des concentrations en fonction du temps, permet d'estimer la dose totale atteinte dans la circulation générale.

Pour chaque patient, les courbes des deux produits administrés seront superposées, et l'on calculera l'intervalle de confiance à 90% (IC 90) pour chacun des trois paramètres ci-dessus.

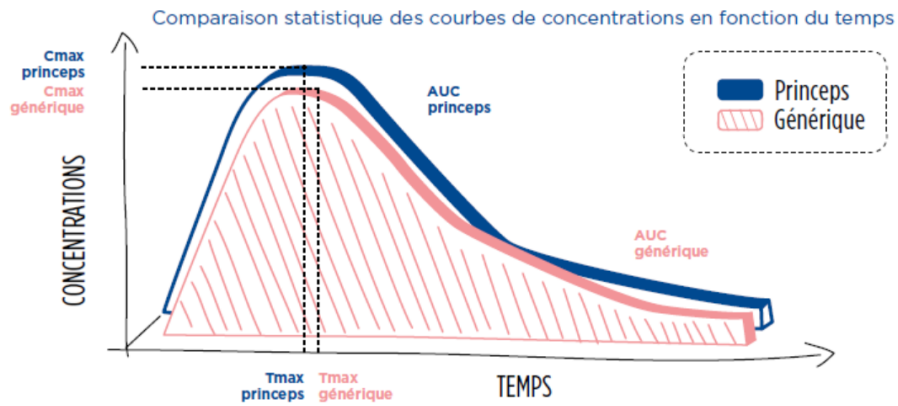


Figure 8 : Comparaison statistique des courbes de concentration en fonction du temps⁽²²⁾

Selon les normes de l'European Medical Agency (EMA) en vigueur, les paramètres cinétiques du générique doivent être compris entre 80 et 125 % afin de prouver sa bioéquivalence. Pour certains médicaments à marge thérapeutique étroite cette fourchette de valeurs est réduite à 90 et 110 %.

On considère donc que deux médicaments sont bioéquivalents lorsque la quantité et la vitesse à laquelle le médicament sous sa forme active atteint la circulation générale après administration d'une même dose, sont suffisamment similaires pour conclure à une efficacité et une sécurité identiques. Et bien que le générique ne soit pas « une copie parfaite » du médicament de référence et présente des différences diverses (comme les excipients, la forme, les sels... etc.), les études de biodisponibilité prouvent qu'il aura la même efficacité thérapeutique que le médicament de référence. Pour cela, les différences entre générique et princeps ne doivent pas interférer, ni sur la vitesse d'absorption, ni sur la concentration du principe actif dans l'organisme.

La demande d'AMM d'un médicament générique doit donc être accompagnée notamment d'un dossier de bioéquivalence qui devra décrire le protocole expérimental suivi pour l'étude de bioéquivalence, présenter les validations analytiques réalisées, et aussi fournir les résultats des paramètres pharmacocinétiques calculés et ceux de l'analyse statistique effectuée avant de conclure à la démonstration (ou la non démonstration) de la bioéquivalence.

3. Répertoire des médicaments génériques

a) Inscription et présentation du répertoire des médicaments génériques

Le répertoire des groupes génériques a été créé en 1998 et est géré par l'ANSM. C'est un outil d'information pour les patients et un outil d'aide à la substitution pour les pharmaciens. En effet, le répertoire référence l'ensemble des groupes génériques (*b- de l'article L.5121-1 5° du CSP*)⁽⁸⁾ et permet donc de connaître les génériques associés à chaque médicament de référence. Il est mis à jour régulièrement par l'ANSM.

Les spécialités figurant dans le répertoire sont classées par groupes. Chaque groupe comporte une spécialité de référence et ses génériques. Le pharmacien n'est autorisé à substituer entre elles que les spécialités inscrites dans un même groupe.

Le répertoire des génériques comprend 3 annexes :

- **Annexe I** : Répertoire des groupes génériques (on appelle un groupe générique, une spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques) et les groupes génériques sans spécialité de référence.

Cette annexe liste les médicaments génériques associés à chaque médicament d'origine, que ces spécialités soient commercialisées ou non. En effet, un médicament générique peut être inscrit au répertoire avant l'expiration du brevet du médicament princeps mais il ne pourra pas être commercialisé avant cette expiration.

Pour chaque spécialité, le répertoire indique son nom, son dosage en principe actif, sa forme pharmaceutique ainsi que le nom du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et, s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant la spécialité, ainsi que les excipients à effet notoire le cas échéant.

- **Annexe II** : Répertoire des groupes génériques des médicaments à base de plantes sans spécialité de référence.

- **Annexe III** : Liste des excipients à effet notoire.

On définit un excipient à effet notoire comme un excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients.

Le répertoire des médicaments génériques permet donc de faciliter la pratique des médecins et des pharmaciens. En effet, l'inscription à ce répertoire garantit le fait qu'il peut se substituer au médicament d'origine du groupe, dans les mêmes conditions d'efficacité, de sécurité d'emploi et de qualité.

En décembre 2017, le répertoire comprenait plus de 1000 spécialités de référence et plus de 7000 spécialités génériques ainsi que 37 spécialités de médicaments à base de plantes ⁽²⁴⁾.

b) *Exemple d'un groupe de génériques*

Cas des groupes génériques avec une spécialité de référence⁽²⁵⁾ :

Dénomination commune : LAMIVUDINE

Voie orale

Groupe générique : LAMIVUDINE 150 mg - EPIVIR 150 mg, comprimé pelliculé

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notable
R	EPIVIR 150 mg, comprimé pelliculé, VIIV HEALTHCARE UK LIMITED, VIIV HEALTHCARE SAS - RUEIL MALMAISON (exploitant).	
G	LAMIVUDINE ARROW 150 mg, comprimé pelliculé sécable, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant).	
G	LAMIVUDINE MYLAN 150 mg, comprimé pelliculé sécable, MYLAN SAS, MYLAN (exploitant).	
G	LAMIVUDINE NORPHARM REGULATORY SERVICES 150 mg, comprimé pelliculé sécable, NORPHARM REGULATORY SERVICES LIMITED, Non désigné (exploitant).	
G	LAMIVUDINE SANDOZ 150 mg, comprimé pelliculé sécable, SANDOZ.	Isomalt.
G	LAMIVUDINE TEVA PHARMA B.V. 150 mg, comprimé pelliculé, TEVA BV.	

Groupe générique : LAMIVUDINE 300 mg - EPIVIR 300 mg, comprimé pelliculé

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notable
R	EPIVIR 300 mg, comprimé pelliculé, VIIV HEALTHCARE UK LIMITED, VIIV HEALTHCARE SAS - RUEIL MALMAISON (exploitant).	
G	LAMIVUDINE ARROW 300 mg, comprimé pelliculé, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant).	
G	LAMIVUDINE MYLAN 300 mg, comprimé pelliculé, MYLAN SAS, MYLAN (exploitant).	
G	LAMIVUDINE NORPHARM REGULATORY SERVICES 300 mg, comprimé pelliculé, NORPHARM REGULATORY SERVICES LIMITED, Non désigné (exploitant).	
G	LAMIVUDINE SANDOZ 300 mg, comprimé pelliculé, SANDOZ.	Isomalt.
G	LAMIVUDINE TEVA PHARMA B.V. 300 mg, comprimé pelliculé, TEVA BV.	

Groupe générique : LAMIVUDINE 100 mg - ZEFFIX 100 mg, comprimé pelliculé

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notable
R	ZEFFIX 100 mg, comprimé pelliculé, GLAXO GROUP LIMITED, LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE - RUEIL MALMAISON (exploitant).	
G	LAMIVUDINE NORPHARM REGULATORY SERVICES 100 mg, comprimé pelliculé, NORPHARM REGULATORY SERVICES LIMITED, Non désigné (exploitant).	
G	LAMIVUDINE SANDOZ 100 mg, comprimé pelliculé, SANDOZ.	Isomalt.

Description du document montrant un exemple d'un groupe générique, extrait du répertoire des génériques.

- DCI : Lamivudine

- La colonne à gauche contient plusieurs lettres : R pour médicament de référence, G médicament générique du médicament de référence (et parfois il y a aussi un S pour un médicament générique qui se présente sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence)

- La colonne du milieu indique le produit, le dosage, la forme pharmaceutique et le laboratoire exploitant

- La colonne à droite indique le ou les excipients à effet notoire présent(s) dans la spécialité

Cas des groupes génériques sans spécialité de référence :

Parfois, l'ANSM et les industriels n'arrivent pas à se mettre d'accord sur l'existence d'une spécialité de référence, ou aussi parfois il n'y pas de médicament princeps (soit le princeps n'est plus commercialisé, soit son existence n'est plus répertoriée).

Pour pallier à ce cas de figure, l'article 43 de la loi de financement de la Sécurité Sociale de 2002⁽²⁶⁾ a permis la création de groupes génériques, malgré l'absence de spécialité de référence, ainsi « 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 ». article L-5121-1 b) du CSP⁽⁸⁾.

Cas d'un groupe générique sans spécialité de référence⁽²⁵⁾

Titre de la monographie : *Ginkgo (feuille de)*
(*Ginkgo biloba L., folium.*)

Voie orale

Extrait sec de feuille de ginkgo, rapport drogue/extrait : 35-67 :1, solvant d'extraction : acétone 60 % m/m
Forme solide

Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
GINKGO ARROW CONSEIL 40 mg, comprimé pelliculé ARROW GENERIQUES ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant)	Glucose liquide, lactose monohydraté
GINKGO BIOGARAN 40 mg, comprimé pelliculé TOP PHARM BIOGARAN – COLOMBES (exploitant)	Lactose monohydraté
GINKGO EG LABO CONSEIL 40 mg, comprimé pelliculé EG LABO-LABORATOIRES EORUGENERICS EG LABO-LABORATOIRES EUROGENERICS- BOULOGNE-BILLANCOURT (exploitant)	Glucose liquide, lactose monohydraté
GINKGO ZENTIVA 40 mg, comprimé pelliculé SANOFI-AVENTIS FRANCE SANOFI-AVENTIS FRANCE GENTILLY (exploitant)	Glucose liquide, lactose monohydraté
TANAKAN 40 mg, comprimé enrobé IPSEN PHARMA IPSEN PHARMA – BOULOGNE-BILLANCOURT (exploitant)	Lactose monohydraté
VITALOGINK 40 mg, comprimé pelliculé MYLAN SAS MYLAN SAS – SAINT-PRIEST (exploitant)	Glucose, lactose monohydraté, rouge cochenille A

4. Droit de substitution

a) Définition du droit de substitution

La loi du 11 juin 1999 accorde le droit de substitution au pharmacien ; celui-ci peut ainsi délivrer un médicament générique à la place du médicament de référence.

En effet, d'après l'article L-5125-23 du Code de la Santé Publique⁽²⁷⁾, le pharmacien peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité par une mention expresse et justifiée, portée sur l'ordonnance.

b) Le Droit de substitution et ses règles

Un médicament générique est le plus souvent directement identifié par la Dénomination Commune Internationale (DCI) qui désigne la substance active, suivie du nom du laboratoire, du dosage et de la forme pharmaceutique (comprimé, gélule, sirop...).

Depuis le 1^{er} janvier 2015⁽²⁸⁾, tout prescripteur (médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme) a l'obligation de prescrire en Dénomination Commune Internationale, en ville comme à l'hôpital. Cela permet d'utiliser le vrai nom scientifique du médicament, commun à tous les professionnels de santé, dans tous les pays. Cela permet aussi une meilleure adéquation entre l'ordonnance et la boîte de médicament pour le patient.

La prescription en DCI (*article R.5125-55 du CSP⁽²⁹⁾*) doit comporter au moins :

- le(s) principe(s) actif(s) désigné(s) par sa(leur) DCI,
- le dosage en principe(s) actif(s),
- la forme pharmaceutique et la voie d'administration.

Les pharmaciens sont autorisés depuis 1999 à substituer selon des règles précises fixées par le législateur⁽³⁰⁾ :

- la spécialité dispensée par substitution doit appartenir au même groupe générique inscrit au Répertoire de l'ANSM que la spécialité prescrite,
- le médecin ne doit pas s'être opposé à la substitution par l'apposition de la mention manuscrite "Non substituable" sur l'ordonnance,

- la substitution ne doit pas entraîner de dépense supplémentaire pour l'Assurance Maladie,
- le pharmacien doit indiquer sur l'ordonnance le nom du médicament qu'il a substitué pour limiter le risque de confusion par le patient.

Le pharmacien met sa responsabilité en jeu en appliquant le droit à la substitution. Il est de son devoir et son intérêt de se renseigner concernant les allergies possibles du patient.

Aussi, il peut choisir de ne pas effectuer de substitution, s'il estime qu'il y a un risque pour le patient ou que le changement peut influencer sur la qualité des soins délivrés au patient (par exemple chez un patient âgé et poly-médicamenté).

Les Règles de la substitution

Le droit de substitution peut s'exercer au sein d'un même groupe entre :

- spécialité de référence et spécialité générique,
- spécialité générique et une autre,
- spécialités à base de plantes du groupe concerné.

c) Acteurs de la substitution (médecins, pharmaciens, patients)

La substitution pharmaceutique concerne plusieurs acteurs.

- Tout d'abord **les médecins**, en effet ces derniers ont plusieurs rôles à jouer dans la substitution. Ils doivent prescrire en Dénomination Commune Internationale (DCI), c'est-à-dire avec le nom de la substance active du médicament et prescrire dans le répertoire des médicaments génériques pour faciliter la substitution. Ils doivent identifier s'il y a une raison justifiée de non substitution et alors appliquer la mention non-substituable sur l'ordonnance. Si la substitution est possible, le médecin doit être capable de répondre aux interrogations, aux inquiétudes du patient sur les génériques et savoir expliquer au patient ce qu'est un générique et les économies réalisées grâce à ceux-ci.
- **Le pharmacien** joue aussi un rôle important dans la substitution d'un médicament de référence vers un médicament générique quand cela est possible. Afin d'encourager la substitution par les pharmaciens, la marge de ce dernier est calculée sur la base du PFHT de la spécialité de référence, ainsi la marge reste identique en valeur absolue si le pharmacien vend un médicament générique ou un princeps.

Le pharmacien doit aussi, comme le médecin, répondre au patient et le rassurer sur ses éventuelles réticences à l'égard du générique. Il doit aussi identifier les risques éventuels liés aux excipients à effet notoire.

- **Le patient** a le droit de refuser la substitution mais cela aura des conséquences pour lui. En effet, le patient ne bénéficiera pas du tiers payant. Ainsi, il devra faire l'avance des frais pour la totalité de l'ordonnance concernée et se faire rembourser ensuite par l'organisme de sécurité sociale. Le patient ne sera remboursé aussi que sur le base du Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR). Donc si le patient souhaite un médicament de marque dont le prix est supérieur, le surcoût restera à la charge du patient.

d) Les limites de la substitution

➤ **La substitution n'est pas recommandée pour tous les médicaments**

En France, les autorités ne recommandent pas la substitution pour certaines catégories de médicaments où la marge thérapeutique est étroite. Ainsi, le dispositif « tiers-payant contre générique » ne s'applique pas pour ces catégories de médicaments. Les catégories de médicaments concernés sont : les antiépileptiques (lévétiracétam, topiramate, lamotrigine, valproate de sodium...), les substituts aux opiacés (buprénorphine), les hormones thyroïdiennes (lévothyroxine), les immunosuppresseurs (mycophénolate mofétil).

➤ **Intolérance**

Le patient peut être allergique à certains excipients. Si une allergie à un excipient est connue, le pharmacien doit donc bien vérifier l'absence de cet excipient dans la composition du médicament générique avant de pouvoir effectuer la substitution entre le médicament de référence et le médicament générique.

➤ **Changement d'habitude du patient**

Si le patient est habitué depuis plusieurs années au médicament de référence, ayant une certaine forme, un certain goût, un certain conditionnement..., celui-ci peut être perturbé à la suite de la substitution par un générique. Le rôle du pharmacien est donc important pour une bonne observance et l'adhésion du patient au traitement par un médicament générique.

Comme vu dans cette partie, le médicament générique a des obligations de similitude avec son médicament de référence telles que la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et avoir démontré la bioéquivalence avec le médicament de référence.

Aujourd'hui, afin d'élargir les possibilités en terme de traitement, un nouveau type de médicament existe : le médicament hybride. La présentation du médicament hybride sera l'objet de la partie II de cette thèse.

PARTIE II : LE MEDICAMENT HYBRIDE

Il est difficile de donner une définition à un médicament dit hybride. En effet, actuellement, il n'existe pas de définition juridique de la spécialité hybride.

On ne peut attribuer de définition unique au médicament hybride, ainsi on peut le définir :

- soit par ce qu'il n'est pas : **le médicament hybride n'est pas un médicament générique,**
- soit par sa procédure d'enregistrement : **enregistré via l'article 10.3 de la directive 2001/83/CE⁽¹⁴⁾.**

Mais, tout comme la spécialité générique, on définit une spécialité hybride par rapport à une spécialité de référence ou plus précisément par ses différences versus la spécialité de référence.

Dans le cadre de la définition réglementaire, un médicament hybride peut différer de sa spécialité de référence par :

- la substance active,
- les indications thérapeutiques,
- le dosage,
- la forme pharmaceutique,
- la voie d'administration,
- la non possibilité de démontrer la bioéquivalence.

Comme nous l'avons dit plus haut, le médicament hybride n'est pas un médicament générique. Il ne répond pas à la définition d'un médicament générique, il ne fait pas l'objet de la même procédure d'enregistrement, et il ne peut pas pour l'instant être substituable par le pharmacien.

Mais la loi tend à changer : les médicaments hybrides disposeront d'une définition juridique, et ils pourront être inscrits dans un registre dès janvier 2020 après un avis donné par l'ANSM et de ce fait leur substitution deviendra possible.

Dans un premier temps, nous verrons donc comment un médicament hybride est enregistré. Puis quelques exemples de plusieurs médicaments hybrides afin d'illustrer différents types de médicaments hybrides et enfin les intérêts et inconvénients de ces spécialités dites hybrides.

1. Enregistrement d'un médicament hybride :

a) Définition du Code de la Santé Publique

Actuellement, le Code de la Santé Publique par l'article L-5121-1-5c) définit une **spécialité hybride** comme « une spécialité qui ne répond pas à la définition d'une spécialité générique parce qu'elle comporte par rapport à la spécialité de référence des différences relatives aux indications thérapeutiques, au dosage, à la forme pharmaceutique ou à la voie d'administration, ou lorsque la bioéquivalence par rapport à cette spécialité de référence n'a pu être démontrée par des études de biodisponibilité. L'Autorisation de Mise sur le Marché d'une spécialité hybride repose au moins pour partie sur les résultats des essais précliniques et cliniques appropriés déterminés en fonction de ces différences ».⁽⁸⁾

b) Notion de produit de référence

Comme vu précédemment, tout comme le médicament générique, le médicament hybride est lié à un médicament de référence (ou médicament princeps).

Au sens de l'article 10.3 de la directive 2001/83/CE⁽¹⁴⁾, on nomme « médicament de référence » un médicament autorisé au sens de l'article 6, conformément à l'article 8 (ces articles concernent l'octroi de l'Autorisation de Mise sur le Marché). Il est le premier médicament ayant reçu l'Autorisation de Mise sur le Marché et repose sur des dossiers pharmaceutiques, non clinique et clinique complets.

Les données de son AMM sont protégées en moyenne pendant 10 ans. A l'expiration de ce délai, l'enregistrement des médicaments génériques/biosimilaires/hybrides auprès des autorités compétentes est alors possible.

Le médicament princeps dispose d'une protection brevetaire d'une moyenne de 20 ans.

Après l'expiration de ce brevet, les médicaments génériques/biosimilaires/hybrides peuvent être mis sur le marché et commercialisés.

c) Réglementation - Article 10.3

Pour enregistrer un médicament hybride, il faut prendre en compte l'article 10.3 de la directive 2001/83/CE⁽¹⁴⁾ du Parlement Européen et du Conseil du 6 Novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Cet article indique que « lorsque le médicament ne répond pas à la définition du médicament générique visée au paragraphe 2, point b), ou lorsque la bioéquivalence ne peut être démontrée au moyen d'études de biodisponibilité ou en cas de changement de la ou des substances actives, des indications thérapeutiques, du dosage, de la forme pharmaceutique ou de la voie d'administration par rapport à ceux du médicament de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés sont fournis ».

Ainsi la notion de médicament hybride n'existe pas explicitement dans la législation européenne, mais la directive prévoit avec cet article une procédure d'autorisation spécifique pour ces médicaments.

Il est intéressant de noter que dans l'*application form*⁽³³⁾ pour soumettre l'Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament, la notion de médicament hybride existe. Le demandeur doit présenter son produit (médicament hybride), le médicament de référence sur lequel il s'appuie et les différences avec le médicament de référence. Il est aussi bien spécifié que le demandeur, doit fournir des données cliniques supplémentaires, dépendant de ses différences avec le médicament de référence.

Dans la sous partie 1.4 de l'*application form*⁽³³⁾, il est aussi demandé au demandeur de cocher l'article de la directive 2001/83/EC⁽¹⁴⁾ auquel répond le produit pour lequel l'Autorisation de Mise sur le Marché est demandée.

1.4 APPLICATION IS SUBMITTED IN ACCORDANCE WITH THE FOLLOWING ARTICLE IN DIRECTIVE 2001/83/EC²

*Note: Section to be completed for any application, including applications referred to in section 1.3
For further details, refer to Notice of Applicants, Volume 2A, Chapter 1
Information on active substance status (new/known) should be provided in section 2.1.2*

- 1.4.1 Article 8(3) application, (i.e dossier with administrative, quality, pre-clinical and clinical data*)
- 1.4.2 **Article 10(1) generic application**
- 1.4.3 Article 10(3) hybrid application
- 1.4.4 **Article 10(4) similar biological application**
- 1.4.5 Article 10a well-established use application
*Note: For further details, refer to Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1.
For extensions of bibliographical applications, cross references can only be made to pre-clinical and clinical data*
- 1.4.6 Article 10b fixed combination application
*Note: Complete administrative and complete quality, pre-clinical and clinical data on the combination only; for further details refer to Notice of Applicants, Volume 2A, Chapter 1.
For extensions of fixed combination applications, cross references can only be made to pre-clinical and clinical data*
- 1.4.7 Article 10c informed consent application
*Note: - Application for a medicinal product possessing the same qualitative and quantitative composition in terms of active substances and the same pharmaceutical form of an authorised product where consent has been given by the existing marketing authorisation holder to use their data in support of this application
- Complete administrative data should be provided with consent to pharmaceutical, preclinical and clinical data
- The authorised product and the informed consent application can have the same or different MAH*
- 1.4.8 Article 16a Traditional use registration for herbal medicinal product
*Note: Complete application
Refer to Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1*

Figure 9 : Formulaire (Application Form) à remplir par le demandeur pour obtenir une autorisation de mise sur le marché⁽³⁴⁾

En cochant Article 10(3) hybride application, le demandeur doit indiquer son produit et les différences avec le produit de référence.

1.4 APPLICATION IS SUBMITTED IN ACCORDANCE WITH THE FOLLOWING ARTICLE IN DIRECTIVE 2001/83/EC²

*Note: Section to be completed for any application, including applications referred to in section 1.3
For further details, refer to Notice of Applicants, Volume 2A, Chapter 1
Information on active substance status (new/known) should be provided in section 2.1.2*

- 1.4.1 Article 8(3) application, (i.e dossier with administrative, quality, pre-clinical and clinical data*)
- 1.4.2 **Article 10(1) generic application**
- 1.4.3 Article 10(3) hybrid application

*Note: Application for a medicinal product referring to a so-called reference medicinal product with a Marketing Authorisation in a Member State or in a Union (e.g. different pharmaceutical form, different therapeutic use)
Complete administrative and quality data, appropriate preclinical and clinical data.
Refer to Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1.*

Reference medicinal product:

Note: The chosen reference medicinal product must be a medicinal product authorised in the Union on the basis of a complete dossier in accordance with the provisions of the Article 8 of Directive 2001/83/EC.

Medicinal product which is or has been authorised in accordance with Union provisions in force for not less than 6/8/10 years in the EEA:

Note: This section defines the reference medicinal product chosen for the purposes of establishing the expiry of the data protection period.

+ -

Product (invented) name

Pharmaceutical form(s) + -

Strength(s)	Units	Marketing authorisation holder	Marketing authorisation number	Procedure number for MRP/DCP (if applicable)	Date of authorisation
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>

+ -

Marketing authorisation granted by

Union

Member State(EEA)

■ Medicinal product authorised in the Union/Member State where the application is made or European reference medicinal product:

Copy data from above Section + -

Product (invented) name

Pharmaceutical form(s)

Strength(s)	Units	Marketing authorisation holder (note 1)	Marketing authorisation number	Procedure number for MRP/DCP (if applicable)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Marketing authorisation granted by

Union

Member State(EEA)

Note 1: Should be considered the "same" as the one identified above, as per the Commission Communication (98/C 299/03) (i.e. belonging to the same mother company or group of companies or which are "licenceses")

■ Difference(s) compared to this reference medicinal product:

- changes in the active substance(s)
- change in therapeutic indications
- change in pharmaceutical form
- change in strength(quantitative change to the active substance(s))
- change in route of administration
- bioequivalence cannot be demonstrated through bioavailability studies

■ Medicinal product which is or has been authorised in accordance with Union provisions in force used for the demonstration of bioequivalence (if applicable) and/or in other studies:

Copy data from above Section + -

Study reference number/ EudraCT number

Product (invented) name

Pharmaceutical form(s)

Strength(s)	Units	Marketing authorisation holder (note 1)	Marketing authorisation number	Procedure number for MRP/DCP (if applicable)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Marketing authorisation granted by

Page 7 of 28

Union

Member State(EEA)

Member State of source

Note: Section to be duplicated for each product used for the demonstration of bioequivalence and/or in other studies.

Figure 9 : Formulaire (Application Form) à remplir par le demandeur pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché⁽³⁴⁾

Comme tout médicament, l'Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament hybride est pleine et entière et repose sur les 3 critères importants : qualité, sécurité et efficacité.

Le dossier de demande d'AMM d'un médicament hybride est dit allégé comme peut l'être celui d'un médicament générique.

Il contient un module pharmaceutique, Module 3, complet, comportant les données relatives au développement pharmaceutique et aux contrôles analytiques et prouvant la qualité du produit fini.

Concernant les données relatives à la sécurité (données toxicologiques, Module 4) et à l'efficacité (données cliniques, Module 5) du médicament, elles peuvent reposer sur les résultats des études non-cliniques et cliniques déjà effectuées pour le médicament de référence.

Cependant, le dossier de demande d'AMM d'un médicament hybride peut se complexifier et comporter des données complémentaires.

En effet, plus les différences avec le médicament de référence sont importantes ou critiques, plus l'industriel devra fournir des données et apporter la preuve de l'efficacité de son médicament hybride.

d) Les études précliniques et cliniques pour un médicament hybride

Comme vu précédemment, les médicaments hybrides ne sont pas des médicaments génériques et ne sont pas des « copies parfaites » du médicament de référence.

Mais comme les médicaments génériques, le dossier de demande d'AMM d'un médicament hybride se base sur les données connues du produit de référence amendées d'études spécifiques.

Les dossiers de demande d'AMM d'un médicament hybride diffèrent de ceux présentés pour les spécialités génériques et les spécialités de référence.

En effet, les dossiers d'AMM des médicaments hybrides peuvent être dits allégés si la nature des différences avec le médicament de référence est considérée comme simple ou peu complexe. Le dossier d'AMM intégrera des données complémentaires et des preuves d'efficacité, si la nature des différences avec son médicaments de référence est considérée comme majeure ou complexe.

L'industriel peut parfois être amené à fournir les données relatives à des études précliniques et cliniques réalisées lors du développement de son médicament hybride, cela dépendra de ses écarts avec le médicament de référence.

Les études précliniques sont des études réalisées chez l'animal et permettant de s'assurer de l'absence de toxicité de la molécule.

Une fois, la non toxicité établie, des études cliniques sont réalisées chez l'Homme. Elles se déclinent en 3 phases :

- **La phase I, correspond aux premiers essais chez l'Homme** et a pour objectif de tester **la sécurité d'emploi du médicament**, sa tolérance, en fonction de la dose administrée, et ses effets indésirables, afin de réaliser ensuite les premières études de pharmacocinétique. Elles peuvent durer de quelques jours à plusieurs mois et portent sur un petit nombre de volontaires sains ou de patients présentant certaines pathologies (exemple : molécules destinées à l'oncologie).

- **La phase II** a pour objectif de tester **l'efficacité du médicament**, et de déterminer la posologie optimale du médicament en termes d'efficacité et de tolérance. Elle dure de quelques mois à 2 ans, et porte sur de petits groupes homogènes de patients atteints de la maladie (de 10 à 100 malades). Il s'agit souvent d'études comparatives, c'est-à-dire que l'un des deux groupes de patients reçoit la molécule tandis que l'autre groupe reçoit un placebo. Les études peuvent être menées à l'aveugle ou non.

- **La phase III** a pour objectif d'étudier **le rapport bénéfice/risque du médicament**. Elle vise à étudier et démontrer l'efficacité du médicament dans un échantillon de patients représentatif de la population finale (pour laquelle le médicament est développé). Le médicament est comparé à un ou plusieurs médicaments de référence déjà commercialisés ou à un placebo. Cette phase dure de une à plusieurs années, et porte sur plusieurs centaines voire milliers de malades. Ces études de phase III, dites études pivots, permettent la génération de données qui seront utilisées pour le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché.

- **Les études de phase IV** : post-commercialisation, sont des études de surveillance et de pharmacovigilance. Ces études ont pour objectif de repérer les éventuels effets indésirables rares qui n'ont pas été détectés durant les phases cliniques précédentes et ainsi préciser les conditions d'utilisation chez certaines catégories de population de patients spécifiques.

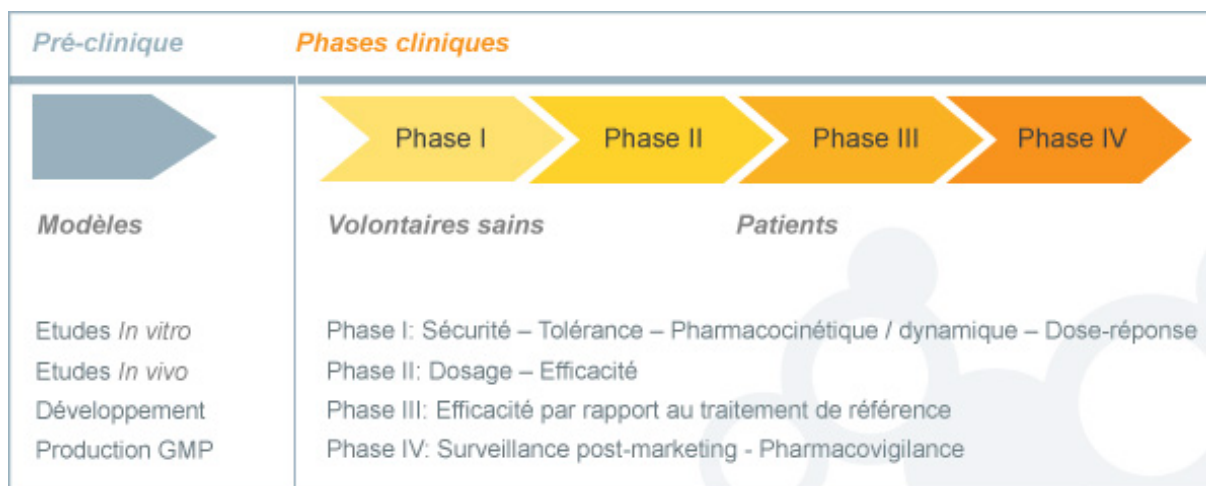


Figure 10 : Les différentes étapes précliniques et cliniques du développement d'un médicament⁽³⁵⁾

2. Exemples de médicaments hybrides

a) Médicaments hybrides, en lien avec l'indication

Exemple de médicament ayant le statut de médicament hybride en lien avec l'indication:

- ***les spécialités MITOMYCINE ACCORD 10 mg et 20 mg, poudre pour solution injectable / perfusion ou voie intravésicale***⁽³⁶⁾

Ces spécialités sont hybrides des spécialités de référence en France AMETYCINE 10 mg et 20 mg. Les différences entre les spécialités MITOMYCINE ACCORD 10 mg et 20 mg et AMETYCINE 10 mg et 20 mg portent sur :

- deux indications supplémentaires pour MITOMYCINE ACCORD 10 mg et 20 mg : *carcinome bronchique non à petites cellules* et *prévention des récives dans le cancer superficiel de la vessie après une résection transurétrale* et deux indications en moins pour MITOMYCINE ACCORD 10 mg et 20 mg: *adénocarcinome du côlon et du rectum*

b) Médicaments hybrides, en lien avec le dosage

Exemples de médicament ayant le statut de médicament hybride en lien avec le dosage :

- ***La spécialité ADOPORT (tacrolimus) 2 mg, gélule⁽³⁷⁾***

ADOPORT est un médicament hybride de la spécialité de référence PROGRAF qui ne dispose pas d'une présentation dosée à 2 mg.

- ***la spécialité BUPRENORPHINE / NALOXONE ARROW 4 mg/1 mg, comprimé sublingual sécable⁽³⁸⁾***

Cette spécialité est un médicament hybride de SUBOXONE 8 mg/2 mg, comprimé sublingual, par le fait que son dosage diffère de celui du médicament de référence.

- ***spécialité BETAHISTINE ARROW 16 mg, comprimé sécable⁽³⁹⁾***

Cette spécialité est un médicament hybride de BETASERC 24 mg, comprimé, par le fait que son dosage diffère de celui du médicament de référence.

- ***Spécialité RIBAVOX 600 mg, comprimé pelliculé⁽⁴⁰⁾***

Cette spécialité est un hybride de COPEGUS 200 mg, comprimé pelliculé, développé avec un dosage différent.

c) Médicaments hybrides, en lien avec la forme pharmaceutique

Exemples de médicament ayant le statut de médicament hybride en lien avec la forme pharmaceutique :

- ***GIBITER EASYHALER, poudre pour inhalation⁽⁴¹⁾***

Médicament hybride de SYMBICORT TURBUHALER. Il associe les mêmes principes actifs mais dans un dispositif d'inhalation différent, ce qui rend la substitution impossible malgré la démonstration de la bioéquivalence par rapport au princeps.

- ***PEMETREXED, solution à diluer pour perfusion⁽⁴²⁾***

Cette spécialité est une spécialité hybride d'ALIMTA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, autorisée depuis plus de 10 ans. Les indications des deux spécialités sont identiques. Le positionnement "hybride" est justifié par la présentation différente entre les deux spécialités (solution à diluer pour perfusion *versus* poudre pour solution à diluer pour perfusion).

➤ ***FLUDARABINE ACCORD 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion/injection***⁽⁴³⁾

Cette spécialité est un hybride de la spécialité FLUDARA 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion. La différence entre les spécialités FLUDARABINE ACCORD 25 mg/mL et FLUDARA 50 mg réside dans la forme pharmaceutique. La FLUDARABINE ACCORD est sous forme de solution à diluer pour perfusion/injection tandis que le produit de référence FLUDARA est sous forme de poudre pour solution injectable.

d) *Médicaments hybrides, en lien avec la voie d'administration*

Exemples de médicament ayant le statut de médicament hybride en lien avec la voie d'administration

➤ ***spécialités OROBUPRE 2 et 8 mg***⁽⁴⁴⁾

Ces spécialités sont indiquées dans le « traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ». Ces spécialités sont des médicaments hybrides dont les médicaments de référence sont SUBUTEX 2 et 8 mg, comprimés sublinguaux. OROBUPRE est une nouvelle formulation en lyophilisat oral à base de buprénorphine qui s'administre sur la langue et non par voie sublinguale.

e) *Médicaments hybrides, en lien avec la bioéquivalence*

Il est difficile pour les collyres et les topiques de démontrer la bioéquivalence avec un médicament de référence, ainsi on considère que ce sont des médicaments hybrides par leur enregistrement mais le statut générique leur est octroyé afin de permettre la substitution.

Exemple de la spécialité VIZILATAN 50 microgrammes/ml, collyre en solution⁽⁴⁵⁾, qui est un médicament hybride de XALATAN 50 microgrammes/ml, collyre en solution, et qui a obtenu son AMM en application de l'article 10(3) de la directive 2001/83/CE.

Exemple de POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 %, collyre en solution en récipient unidose⁽⁴⁶⁾, médicament hybride de la spécialité de référence BETADINE 5% en solution pour irrigation oculaire.

3. Pourquoi des médicaments hybrides ?

a) Intérêt & Enjeux des médicaments hybrides

Le développement des médicaments hybrides peut être considéré comme une nouvelle forme d'innovation pour les produits de santé. En effet, les médicaments hybrides peuvent permettre d'élargir rapidement le champ d'application d'un médicament déjà sur le marché. Ce type de médicament présente un certain nombre d'avantages, à la fois pour le patient et pour les industries pharmaceutiques.

- *Pour le patient :*

- Les médicaments hybrides peuvent être plus adaptés au patient, avec pour objectif un meilleur confort d'administration et permettre une meilleure observance s'ils présentent, une forme pharmaceutique ou une voie d'administration plus adaptées, que celles du médicament de référence.
- Les médicaments hybrides peuvent également toucher une nouvelle population de patients lorsque l'indication est différente et permettre une prise en charge optimisée des patients.

- *Pour les industries pharmaceutiques,* l'intérêt des médicaments hybrides est aussi très important.

- En effet, pour un laboratoire princeps, le médicament hybride permet au laboratoire de conserver sa position de leader sur le marché en développant une autre indication ou un autre dosage et donc étoffer l'offre pour les patients, tout en allant plus vite dans les phases de recherche et développement, réalisant ainsi beaucoup d'économies. Ces économies permettant aussi au laboratoire princeps d'investir dans d'autres phases de recherche et de développement pour d'autres traitements et pathologies.
- Du côté du laboratoire générique, les médicaments hybrides leur donnent la possibilité de contourner le brevet du médicament de référence et de commercialiser son médicament plus rapidement en permettant un accès anticipé aux patients. Enfin, les médicaments hybrides permettent aussi au laboratoire générique de diversifier son portefeuille et d'élargir sa gamme de produit.

Pour finir, les enjeux de la production d'un médicament hybride sont principalement économiques. En effet, le développement d'un médicament hybride peut être beaucoup moins complexe et moins long qu'un médicament dit « classique », ainsi la mise sur le marché sera

accélérée et le prix sera beaucoup plus faible, par rapport à un médicament « totalement » innovant.

Les médicaments hybrides permettent de faire des économies. De plus ces médicaments, de par leur différence sur l'indication, le dosage, la forme pharmaceutique et la voie d'administration, sont considérés comme innovants et permettent de toucher une autre population de patients et d'élargir le nombre de patients soignés.

Pour finir, les médicaments hybrides sont une nouvelle forme d'innovation qui consiste à repartir de ce que nous connaissons et avons déjà (princeps) et développer autour de ce médicament princeps.

b) Inconvénients des médicaments hybrides

Malgré de nombreux avantages, cités précédemment, les médicaments hybrides peuvent présenter aussi quelques inconvénients.

Le principal inconvénient aujourd'hui est la non-substitution. En effet, il n'est pas possible pour le pharmacien d'officine de substituer un médicament de référence par un médicament hybride. Il n'existe pas aujourd'hui de répertoire pour les médicaments hybrides, même si cela est en cours de discussion au gouvernement comme nous le verrons par la suite.

De plus, les médicaments hybrides, même si proches des médicaments génériques, diffèrent sur plusieurs aspects comme vu précédemment dans la définition.

Ainsi, les titulaires des AMM de ces médicaments hybrides doivent parfois fournir des études supplémentaires pour montrer leur équivalence thérapeutique par rapport à leur spécialité de référence nécessitant du temps et de l'argent pour l'industriel.

Par ailleurs, le prix du médicament hybride peut être aussi un inconvénient, car il n'existe pas à l'heure actuelle une fixation encadrée du prix.

Pour rappel, l'accord-cadre est un accord conclu entre le LEEM (les entreprises du médicament) et le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) depuis 1994, qui a pour objectif de garantir aux médicaments apportant un progrès thérapeutique des conditions de mise sur le marché rapides et lisibles. A ce jour, il n'y a pas d'accord-cadre, pas de règles dans la détermination du prix des médicaments hybrides.

Pour finir, le médicament générique est présent depuis maintenant de nombreuses années et encore beaucoup de patients et de professionnels de santé sont réticents à ce dernier. Est-ce que le médicament hybride arrivera à se faire une place et montrer à long terme ses nombreux avantages ?

Nous verrons dans la 3^{ème} partie de ce travail, que le gouvernement réfléchit à mettre en place un registre de médicaments hybrides encadrant la substitution de ces médicaments par le pharmacien d'officine. Nous détaillerons donc les mesures apportées par cette nouvelle loi et son impact sur les médicaments hybrides et leur substitution.

Partie III – LE REGISTRE HYBRIDE

Le Loi de Financement de Sécurité Sociale 2019 a été promulguée le 22 décembre 2018, cette loi porte notamment sur les médicaments hybrides et la mise en place d'un registre.

L'objectif principal de la création de ce répertoire est de mettre en place la substitution par le pharmacien. En effet, les médicaments hybrides disposeront d'une définition juridique, ils pourront être inscrits dans un répertoire dès janvier 2020 après un avis donné par l'ANSM et de ce fait, leur substitution deviendra possible.

Nous détaillerons les mesures apportées par cette nouvelle loi et son impact sur les médicaments hybrides et leur substitution.

1. Présentation du Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS19)

a) Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS)

Afin de maîtriser les dépenses sociales et de santé, il existe en France une loi spécifique votée chaque année par le Parlement (Sénat et Assemblée Nationale), suite à la réforme constitutionnelle du 22 février 1996 appelée « Loi de Financement de la Sécurité Sociale » (LFSS). Cette loi va fixer les prévisions de recettes et les objectifs de dépenses dans un cadre pluriannuel et pour cela, il sera fixé un Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM).

Avant l'adoption de la LFSS, le projet de loi (PLFSS) est conçu en étroite collaboration entre la direction du Budget et la direction de la Sécurité Sociale.

Puis tous les ans, à l'automne, le gouvernement français présente à l'Assemblée Nationale, le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) pour l'année qui suit, dont l'objectif est de pouvoir maîtriser les dépenses sociales et de santé.

Le PLFSS comporte toujours quatre parties :

- la première partie (articles 1 et 2) vise à approuver l'exercice clos : ainsi dans le PLFSS 2019, cette première partie porte sur l'exercice 2017.
- la deuxième partie (articles 3 à 6) traite l'exercice en cours donc dans le PLFSS 2019, l'exercice 2018.

- la troisième partie (articles 7 à 26) contient les dispositions relatives aux recettes et à l'équilibre pour 2019.

- la quatrième partie (articles 27 à 58) porte sur les dépenses pour 2019 pour les différentes branches (la branche famille, la branche retraite, la branche recouvrement et la branche Assurance Maladie qui comprend la branche maladie et la branche Accident du Travail et Maladies Professionnelles).

Le PLFSS détermine les conditions nécessaires à l'équilibre financier de la Sécurité sociale, en fixant les objectifs de dépenses en fonction des prévisions de recettes. Le Parlement dispose alors de 50 jours pour se prononcer sur le PLFSS, s'il ne respecte pas ce délai, alors le projet de loi peut être adopté par voie d'ordonnance. Une fois adoptée, la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) peut être modifiée par une LFSS rectificative si besoin.

Par ailleurs, la mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale (MECSS) a pour rôle de suivre de manière permanente l'application des lois de financement de la sécurité sociale.

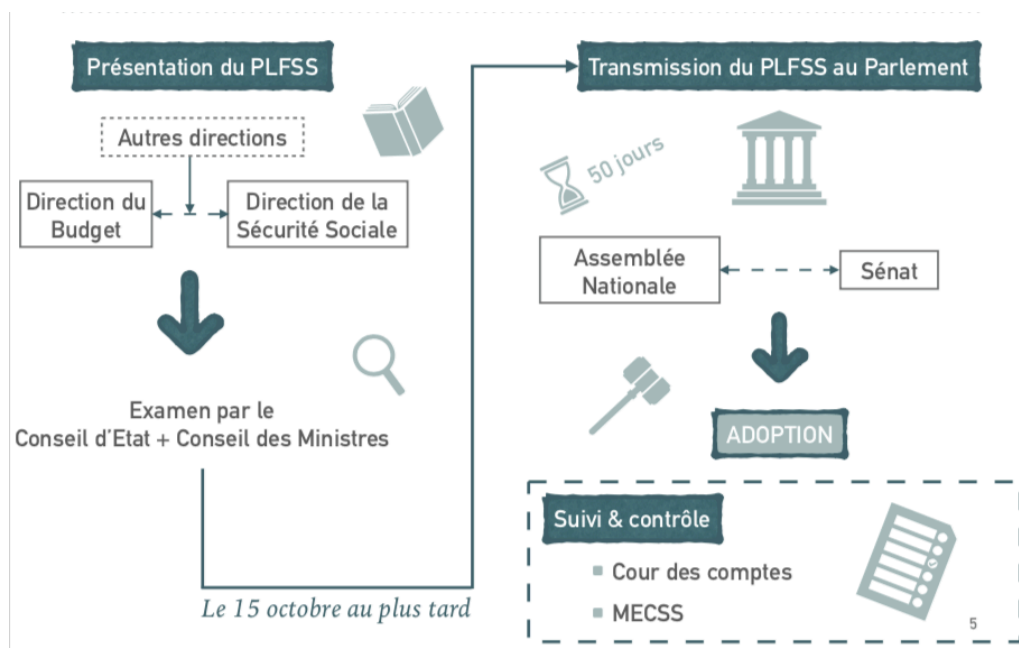


Figure 11 : Le PLFSS et ses acteurs

Voir aussi Annexe 2 : Le processus législatif des lois de financement de la sécurité sociale.⁽⁴⁹⁾

b) Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) 2019

Le 3 décembre 2018, les députés ont adopté définitivement le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) pour 2019. La Loi de Financement de la Sécurité Sociale, promulguée le 22 décembre 2018, a ensuite été validée dans sa quasi-intégralité par le Conseil Constitutionnel dans une décision du 21 décembre 2018.

Dans le cadre de ce travail, nous allons nous intéresser à l'article 66 (ancien article 43 du projet) de la LFSS 2019 parmi les 88 articles qui composent cette loi, qui concerne les médicaments génériques et la création d'un point de vue juridique d'une nouvelle catégorie de médicament, les médicaments hybrides.

L'étude d'impact du PLFSS pour 2019 identifiait deux freins à l'augmentation du taux de substitution des génériques aux médicaments de référence :

- un refus du médicament générique par les patients, malgré le dispositif « tiers payant contre générique » ,
- et l'apposition de la mention « non substituable » (NS) par le prescripteur sur l'ordonnance, qui empêche la substitution du générique par le pharmacien.

Ainsi afin d'améliorer le taux d'utilisation des spécialités génériques et de diminuer les dépenses de la Sécurité Sociale, la LFSS 2019 instaure deux nouvelles mesures importantes : - **l'encadrement de la mention « non substituable » par le prescripteur,**

- **et l'ouverture du recours aux spécialités hybrides**, dont les modalités de substitution seront alignées sur celles des médicaments génériques.

Les dispositions de cet article ont pour objectif de réduire une fois de plus les dépenses de l'Assurance Maladie.

Concernant les médicaments génériques, l'article 66 de la LFSS 2019 pousse au développement de ces médicaments avec la généralisation du dispositif « tiers payant contre génériques ». Ainsi, cet article prévoit pour les génériques :

- de supprimer la mention manuscrite « non substituable ».
- de limiter le recours des médecins à la mention « non substituable » sur les ordonnances en faisant reposer la justification d'une mention « non substituable » sur des critères médicaux objectifs, définis en lien avec l'ANSM tels que l'allergie ou l'intolérance.
- si refus de substitution par le patient : remboursement de l'assuré qui ne souhaiterait pas un générique, sans justification médicale, sur la base du prix générique et non sur celle du prix du princeps.

Concernant les médicaments hybrides, l'article 66 de la LFSS encourage aussi leur développement. Comme vu précédemment, ces médicaments ont une indication thérapeutique, un dosage, une forme pharmaceutique ou une voie d'administration différents de leur spécialité de référence. L'objectif de cet article 66 de la LFSS 2019 pour les médicaments hybrides est d'élargir le champ de la substitution par le pharmacien et de créer un statut des spécialités hybrides, en prévoyant la notion de registre des spécialités hybrides et en définissant le cadre des modalités de substitution au sein de ce registre. Les dispositions relatives aux médicaments hybrides doivent entrer en vigueur le 1^{er} janvier 2020.

Pour résumer, les mesures apportées par l'article 66 sont les suivantes :

- La création **d'un statut des spécialités hybrides** dans le Code de la Santé Publique
 - En effet, l'article L.5121-1 du CSP définit désormais la notion de « spécialité hybride ».
 - De plus, les différences par rapport à la spécialité de référence peuvent résider dans l'indication, le dosage, la forme pharmaceutique, la voie d'administration, et la non démonstration de la bioéquivalence par une étude de biodisponibilité. Le critère de différence relative à la substance active est retiré de l'article de loi.
- La création **d'un registre des groupes hybrides** s'appuyant sur la définition juridique et sur le même modèle que le répertoire des génériques, permettant ainsi la substitution par le pharmacien des médicaments hybrides.
 - Pour cela, **un décret d'application** définissant les conditions d'élaboration de ce registre avec les modalités d'inscription et de radiation ainsi que les situations

médicales et thérapeutiques dans lesquelles la substitution peut être effectuée par le pharmacien sera publié.

- Par ailleurs, **un arrêté** définissant la liste des classes de médicaments concernées verra aussi le jour.

- **La suppression du droit de substitution pour les inhalés.** En effet, l'article 43, supprime le droit de substitution des médicaments inhalés, accordés par la LFSS 2015 et jamais mis en œuvre (notamment à cause de protestations des industriels). Les médicaments pour l'asthme (médicaments hybrides de par leur mode d'action « locale » et de part leur dispositif d'administration différent) ne seraient pas concernés par ces nouvelles dispositions en 2019-2020.

- **Favoriser le recours aux médicaments génériques,**

- Le remboursement du princeps sur la base du prix du générique en cas de refus de substitution sans justification médicale (à partir de janvier 2020),
- Ainsi que l'encadrement du recours à la mention « non substituable » sur les ordonnances.

2. Décret relatif à l'inscription de spécialités au registre des groupes hybrides

a) Définition d'un décret

Acte réglementaire décrété par le gouvernement, sans consultation du Parlement (Assemblée Nationale et Sénat), signé soit du Président de la République, soit du Premier Ministre. Les décrets dits "décrets en Conseil d'Etat" ne peuvent être pris qu'après consultation du Conseil d'Etat. Les décrets sont souvent pris en application d'une loi qu'ils précisent. Ils peuvent être complétés par arrêtés ministériels.⁽⁵²⁾

Pour les spécialités hybrides, la LFSS 2019 prévoit de créer un registre des groupes hybrides comportant les groupes dans lesquels sont regroupés, une spécialité de référence et des spécialités qui en sont hybrides. Les dispositions concernant les médicaments hybrides et leur registre devront être précisées par un décret et entreront en vigueur qu'à partir de janvier 2020.

Ainsi, seront fixées par un décret en Conseil d'Etat les conditions d'élaboration de ce registre, notamment les modalités d'inscription des spécialités dans les groupes hybrides correspondants

ou de radiation des spécialités de ces groupes par le directeur général de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé. Un arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale fixera la liste des classes de médicaments pouvant faire l'objet de groupes inscrits sur ce registre.

b) Proposition de décret relatif à l'inscription de spécialités au registre des groupes hybrides

Un projet de proposition de décret relatif à l'inscription de spécialités au registre des groupes hybrides a été proposé notamment aux industries pharmaceutiques membres du LEEM (les entreprises du médicaments) et du Gemme (association pour les professionnels et industriels français du médicament générique et du médicament biosimilaire), afin d'avoir leurs remarques et recommandations. (Voir *Annexe 3 : proposition de décret relatif à l'inscription de spécialités au registre des groupes hybrides*).

Nous détaillerons ci-dessous les différentes propositions de ce projet de décret :

Publics concernés par ce futur décret : industries pharmaceutiques, professionnels de santé, patients.

Objet du décret : conditions d'élaboration du registre des groupes hybrides et modalités d'inscription des spécialités dans ces groupes.

Elles comprennent :

- la procédure d'inscription et de radiation des spécialités hybrides et des spécialités de référence au registre des groupes hybrides
- le contenu et la présentation du registre et les modalités de publication des décisions prises par l'ANSM en matière de prescription et radiation.

En prenant pour référence, l'article L.5121-10 du code de la santé publique (issue de l'article 66 de la loi n°2018-1203 du 22 décembre 2018 de la LFSS 2019)

L'identification des spécialités hybrides et de leur spécialité de référence par le directeur général de l'ANSM sera décrite dans le futur décret. Ainsi l'ANSM informera le demandeur d'AMM de la spécialité hybride de sa décision concernant cette demande. Puis dans un délai

d'un mois, le directeur général de l'ANSM devra informer aussi le titulaire de l'AMM de la spécialité de référence, qu'un médicament hybride a reçu une AMM.

Ensuite, 30 jours après, l'ANSM, via son directeur général, procédera à l'inscription de la spécialité hybride au registre des groupes hybrides.

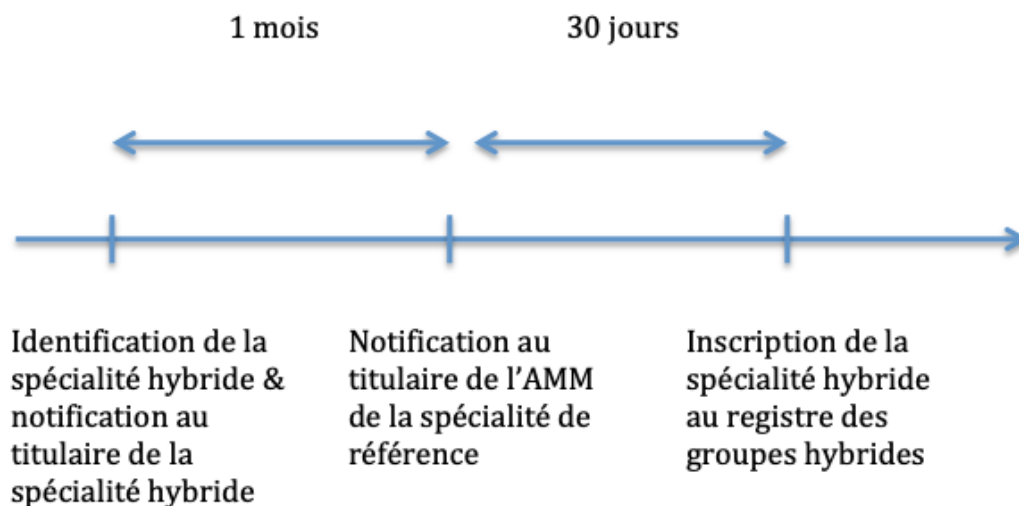


Figure 12 : Identification et notification d'une spécialité hybride

Ainsi, pour pouvoir être inscrit au registre des groupes hybrides, la spécialité devra avoir reçu l'identification de médicament hybride par le directeur général de l'ANSM et aussi faire partie des classes de médicaments figurant sur la liste fixée par l'arrêté.

Concernant la radiation, 2 cas de figure :

- soit c'est la classe de médicament qui est radiée de la liste fixée par l'arrêté → suppression (délai de 30 jours) des groupes correspondants,
- soit le cas d'une spécialité hybride dont l'AMM est supprimée, alors la spécialité sera radiée du registre des groupes hybrides.

Si une AMM d'une spécialité hybride est suspendue, le projet de décret prévoit que l'inscription au registre des groupes hybrides soit suspendue aussi (pendant toute la durée de la suspension d'AMM).

Le registre des groupes hybrides présentera les spécialités incluses dans chaque groupe hybride. Le regroupement se fera par substance active (désignée par sa dénomination commune).

Le registre des groupes hybrides indiquera pour chaque spécialité :

- son nom,
- son dosage,
- sa forme pharmaceutique,
- son titulaire AMM,
- son nom de l'entreprise ou organisme exploitant la spécialité (si différent du titulaire AMM),
- sa nature des différences avec la spécialité de référence.

Le projet de décret prévoit aussi que les décisions d'inscription d'une spécialité au registre des groupes hybrides, les modifications des décisions d'inscription ou encore les radiations de ce registre seront publiées sur le site internet de l'ANSM.

Il est précisé dans le projet de décret qu'un médicament qui remplit à la fois les conditions a) et c) de l'article L ;5121-1) pour être une spécialité générique ou une spécialité hybride devra être considéré comme une spécialité générique.

Aussi, une spécialité de référence peut appartenir à la fois à un groupe générique et à un groupe hybride.

Le projet de décret indique aussi qu'un arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, après avis de l'ANSM, précisera les situations médicales dans lesquelles la substitution par le pharmacien pourra être effectuée au sein d'un groupe hybride.

Ces dispositions doivent entrer en vigueur à compter du 1^{er} janvier 2020 mais de nombreuses questions restent encore en suspens.

c) Les questions soulevées sur le projet de décret par les industriels

Délai de notification au titulaire de l'AMM de référence

- Ce délai est de 30 jours au lieu de 60 jours pour les médicaments génériques, ce qui crée une inégalité de traitement d'autant moins justifiée pour des spécialités par nature plus complexes.
- Il est ensuite prévu que le délai entre l'information du titulaire de l'AMM de la spécialité de référence de son inscription au registre des hybrides et l'inscription effective soit de 30 jours.

Là encore, le délai est réduit en comparaison de la situation accordée aux génériques ou aux médicaments biosimilaires.

- Il a donc été demandé, dans un souci de cohérence, que ces délais soient portés à 60 jours.

Absence de définition de la notion de « classe de médicaments »

- le projet de décret fait référence à la notion de « classe de médicaments », qui n'est nulle part définie par les textes. Il serait utile que cette notion soit précisée par le décret lui-même, afin d'apporter la sécurité juridique nécessaire et de limiter les risques contentieux.

Situations dans lesquelles une spécialité de référence ne peut être inscrite au registre

- dans sa version actuelle, le projet précise qu'une spécialité de référence peut être inscrite à un registre des médicaments hybrides, « *sauf en cas de risque pour la santé des patients* ». Compte tenu des différences que les médicaments hybrides peuvent présenter par rapport à la spécialité de référence, il paraît nécessaire de préciser en quoi peuvent consister ces risques.

- pour cela, les industriels via le LEEM (les entreprises du médicaments), recommandent que la rédaction suivante soit reprise : « *sauf en cas de risque pour la santé des patients, et notamment si les différences entre la spécialité de référence et les spécialités hybrides sont susceptibles d'entraîner des différences significatives en termes d'efficacité thérapeutique ou d'effets indésirables* ».

Absence de mention des risques associés à la substitution au sein du registre

- actuellement, le Code de la Santé Publique, prévoit que la décision d'inscription d'une spécialité au répertoire des médicaments génériques peut préciser que la substitution peut entraîner un risque particulier pour la santé de certains patients dans certaines conditions d'utilisation. Or cette mention n'est pas reprise dans le projet de décret, alors même que, contrairement au médicament générique, le médicament hybride peut comporter de nombreuses différences par rapport à la spécialité de référence et que parfois, la bioéquivalence par rapport à cette spécialité de référence n'a pas pu être démontrée.

- les industriels demandent donc l'ajout d'une mention permettant à l'ANSM à préciser, dans la décision d'inscription, que la substitution par un médicament hybride peut entraîner un risque particulier pour la santé de certains patients dans certaines conditions d'utilisation.

Nature des différences constatées

- cet article prévoit que « la nature des différences constatées » entre la spécialité hybride et la spécialité de référence soit mentionnée « le cas échéant » dans le registre.

- comme rappelé à plusieurs reprises, le médicament hybride peut comporter de nombreuses différences par rapport à la spécialité de référence. Il est donc indispensable que la nature précise de ces différences soit systématiquement et clairement indiquée dans le registre, de manière à permettre aux pharmaciens d'identifier les risques potentiels et de leur permettre d'informer les patients dans les meilleures conditions.

- par ailleurs, la formulation retenue par le projet de décret est insuffisante, et doit préciser clairement la nature des différences à mentionner dans le registre.

Notion de « situation médicale »

- le projet n'apporte aucune précision sur la notion de « situation médicale ». A minima, et pour des raisons de santé publique, il conviendrait de prévoir un avis conforme de l'ANSM.

- il est par ailleurs indispensable que le projet précise la manière dont le pharmacien aura connaissance des « situations médicales » concernées.

Information du pharmacien, du prescripteur et des patients

- dans la mesure où le pharmacien pourra substituer au sein du même groupe hybride, il sera nécessaire que le décret précise :

- Les informations qui seront mises à disposition du pharmacien dans le cadre de cette substitution.
- Les obligations du pharmacien en termes d'information du prescripteur lorsqu'il modifie sa prescription, notamment lorsqu'il délivre une spécialité hybride dont la posologie est différente de celle de la spécialité de référence.

- les industriels regrettent qu'aucune précision ne soit apportée à propos des informations qui devront être communiquées aux patients (et plus particulièrement les patients chroniques habitués à leurs traitements) dont le médicament prescrit sera substitué par une spécialité hybride, en particulier lorsque cette substitution correspond à un changement de posologie, et/ou un changement de forme, et/ou un changement dans les modalités de prise.

Mais plus largement, des questions relatives au projet de loi et à l'article 66 restent en suspens. Nous les détaillerons ci-dessous.

3. Un projet de loi en cours de finalisation

a) Présentation du PLFSS 2019, mais encore des points à définir

Les dispositions de l'article 66 du PLFSS sont entrées en vigueur le 1^{er} janvier 2019 à l'exception notable des dispositions relatives aux médicaments hybrides, devant être précisées par des dispositions réglementaires, et qui devraient être effective au 1^{er} janvier 2020.

En effet, le Code de la Santé Publique doit être par conséquent adapté notamment, avec la création d'un registre des groupes hybrides au côté du répertoire des génériques. Les modalités de ce registre des groupes hybrides seront définies par décret, comme vu précédemment. Mais il reste encore des interrogations concernant la mise en place de ce répertoire.

Tout d'abord, comment seront intégrés les médicaments enregistrés via un statut hybride (article 10.3) mais ayant un statut générique aujourd'hui.

Puis des interrogations concernant le prix des médicaments hybrides et leur remboursement.

Et enfin, l'interrogation principale porte sur la substitution. A priori, les décrets et arrêtés attendus ne traiteront pas de manière identique les conditions de substitution des médicaments hybrides et celles des médicaments génériques. Cette catégorie de médicaments comprend des produits très variés dont les différences, avec la spécialité de référence peuvent être non négligeables, par exemple en termes d'indication thérapeutique ou de voie d'administration. Se pose aussi la question du reste à charge de ces médicaments hybrides en cas de refus de la substitution.

b) Les produits enregistrés via un statut hybride mais ayant un statut générique

Certaines molécules ont été enregistrées via un statut hybride sur la base par exemple qu'aucune étude de bioéquivalence n'ait été soumise (par exemple : les médicaments inhalés, les collyres, les topiques) mais le statut générique a été octroyé avec l'AMM.

Prenons l'exemple de BUDESONIDE SANDOZ 64 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale, a obtenu son AMM le 22 Janvier 2010 avec un statut hybride, n'ayant pu fournir de données de bioéquivalence avec le médicament de référence RHINOCORT 64 µg/dose. Depuis, ce médicament a obtenu le statut générique et est inscrit au répertoire des génériques.

Des interrogations se posent alors :

- en effet, qu'en est-il de ces molécules enregistrées via l'article 10.3 hybride ?
- doit-on leur octroyer le statut de médicament hybride comme dans la demande initiale d'AMM ou le statut générique ? Est ce qu'elles doivent rester dans le répertoire générique ou intégrer le registre des hybrides ?

c) Les questions concernant le prix

Concernant les questions du prix des médicaments hybrides, des acteurs tels que le CEPS et la HAS devront être impliqués.

En effet, après l'obtention de l'AMM d'un médicament, un dossier est soumis de façon simultanée au CEPS (Comité Economique des Produits de Santé), organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la Santé, de la Sécurité Sociale et de l'Economie, et à la HAS (Haute Autorité de Santé), organisme indépendant d'aide à la décision publique à caractère scientifique.

La HAS, via la Commission de Transparence (CT), détermine le Service Médical Rendu (SMR) pour les médicaments en tenant compte de la gravité de la pathologie, de l'efficacité et des effets indésirables du médicament, de la place dans la stratégie thérapeutique et de l'intérêt pour la santé publique. Ce SMR servira de support afin de déterminer le remboursement.

Les différents SMR sont les suivants :

- SMR important,
- SMR modéré,
- SMR faible,
- SMR insuffisant.

La CT détermine aussi un niveau d'ASMR (Amélioration du Service Médicale Rendu) correspondant au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux thérapeutiques déjà existantes sur le marché : ASMR I majeure, ASMR II importante, ASMR III modérée, ASMR IV mineure, ASMR V insuffisant.

Ce niveau d'ASMR intervient dans la fixation du prix d'un médicament remboursable.

L'avis de la HAS est transmis à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) qui va fixer le taux de remboursement (en se basant sur le SMR donné par la CT) et au CEPS qui va déterminer le prix du produit de santé (grâce au niveau d'ASMR donné par la Commission de Transparence).

L'ensemble de ces données est ensuite publié au Journal Officiel.

Pour certains produits, un avis d'efficience, donné par la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP, appartenant également à la HAS), va être demandé ; c'est un avis médico-économique sur le produit de santé. Ainsi, pour obtenir le remboursement d'un médicament, beaucoup d'études et de données sont nécessaires.

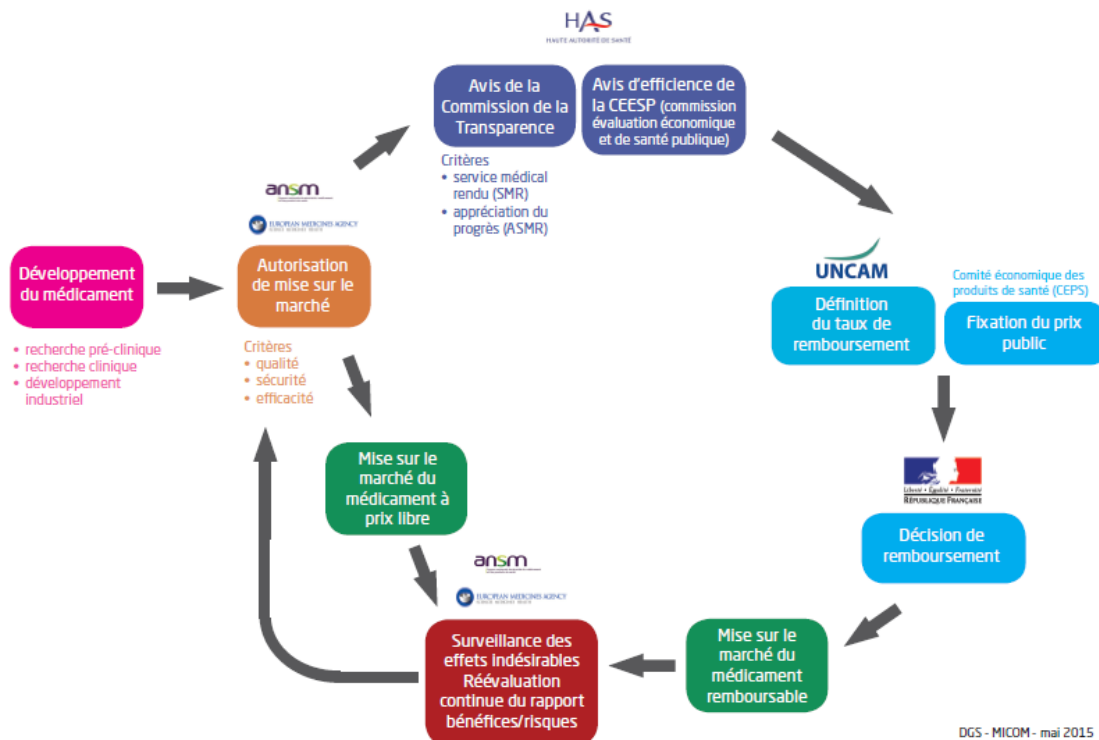


Figure 13 : Le circuit du médicament avec la fixation du prix et du remboursement des médicaments⁽⁵⁴⁾

Pour les médicaments hybrides, un certain nombre de questions se posent encore aujourd'hui : - Quel sera le prix pour un médicament hybride ? Comment sera-t-il fixé ? Doit-il être fixé de la même manière que celui du générique ou doit-il y avoir une négociation avec le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) ? Quelle est alors la stratégie à avoir ? Le prix des hybrides va-t-il évoluer une fois que le registre sera créé ? Et quand au remboursement de ce dernier, comment se fera-t-il et sur quel(s) critère(s) ? Concernant le prix du médicament de référence, comment va-t-il évoluer ?

d) La notion de répertoire et la substitution

L'article 66 soulève un certain nombre d'interrogations, notamment concernant la création du registre des médicaments hybrides. Quels seront les critères retenus ou à retenir pour la création de ce registre ? Comment se fera la mise à jour de ce registre et sous quelle fréquence ? Comment s'effectuera la demande d'inscription et de radiation de ce registre ?

Comme vu précédemment, se pose aussi la question de substitution. En effet d'après *l'article L-5125-23* du Code de la Santé Publique⁽²⁷⁾, le pharmacien peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité par une mention express et justifiée, portée sur l'ordonnance. Cet article du Code de la Santé Publique sera sans doute complété par la possibilité pour le pharmacien de délivrer par substitution une spécialité prescrite par une spécialité du même groupe hybride grâce à la création d'un registre des groupes hybrides.

Mais quelles seront les règles de la substitution ? Et quelles seront les modalités de substitution par une spécialité hybride si présence d'une spécialité générique pour la même spécialité de référence ?

Comme pour la substitution avec les médicaments génériques, la substitution des médicaments hybrides entraînera sûrement des réticences du patient. Le patient pourra-t-il refuser cette substitution du médicament de référence par un médicament hybride, et si oui, quelles seront les conséquences pour lui ?

Le Pharmacien, comme pour la substitution des génériques, aura un rôle important d'information auprès du patient pour répondre à ses interrogations et craintes.

La mise en place de ce registre des médicaments hybrides et la substitution future laissent encore donc aujourd'hui un certain nombre de questions en suspens. Une information éclairée aux patients, aux médecins et aux pharmaciens d'officine sera indispensable à communiquer.

CONCLUSION

Les génériques apparus en 1996 ont aujourd'hui pris leur place dans le marché du médicament, dans le quotidien du professionnel de santé (pharmacien/médecin) et dans l'offre de soins dispensée aux patients, mais de manière encore très insuffisante. Le patient français est encore parfois hésitant et réticent face aux génériques. Pour faire face à cela, le gouvernement continue à mettre en place différentes mesures accompagnatrices.

Ainsi, comme vu dans cette thèse, avec la LFSS de 2019, le gouvernement souhaite soutenir la prescription des génériques par une mesure phare, telle que l'encadrement de la mention « non substituable » par le prescripteur. Par ailleurs, il souhaite aussi ouvrir le recours aux spécialités hybrides en créant un registre pour que le pharmacien puisse substituer selon les mêmes modalités de substitution que les médicaments génériques.

En effet, l'enjeu que constitue les médicaments génériques et les médicaments hybrides pour notre système de santé est essentiel. Ils permettent des garanties en termes d'approvisionnement et de lutte contre la pénurie de médicaments, une concurrence entre laboratoires pharmaceutiques efficiente, et absence de justification, pour l'Assurance Maladie, à rembourser plus cher un soin qui n'apporte aucun bénéfice supplémentaire. Et surtout, ces médicaments génériques et hybrides apportent une réelle économie pour l'Assurance Maladie, permettant ainsi le financement de la recherche et de l'innovation thérapeutique.

Avec la LFSS 2019 adopté par l'Assemblée Nationale le 3 décembre 2018, comme nous l'avons vu précédemment, les dispositions de l'article 66 de la LFSS sont entrées en vigueur le 1^{er} janvier 2019 à l'exception notable des dispositions relatives aux médicaments hybrides. En effet, celles-ci devaient être précisées par des dispositions réglementaires et n'entrer en vigueur qu'à partir du 1^{er} janvier 2020. Actuellement, novembre 2019, nous attendons toujours que le décret et l'arrêté pour la mise en application du registre des médicaments hybrides soient publiés. Ainsi, la mise en application du registre des médicaments hybrides et donc la possibilité de substitution par le pharmacien semble compromise pour janvier 2020.

BIBLIOGRAPHIE

1. Leem – Système de santé et remboursement [Internet]. Disponible sur : <https://www.leem.org/systeme-de-sante-et-remboursement>, consulté le 4 octobre 2019
2. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques – Ministère des Solidarités et de la Santé - Du marché du médicament à sa consommation au sens comptable [Internet]. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/14-9.pdf>, consulté le 23 septembre 2019
3. Legifrance – Code de la santé publique [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689867&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20070227>, consulté le 23 septembre 2019
4. Le Figaro – La France mauvais élève des médicaments génériques [Internet]. Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/societes/la-france-mauvais-eleve-des-medicaments-generiques-20190624>, consulté le 23 septembre 2019
5. LmtAvocats – La substitution au cœur de la LFSS 2019 [Internet]. Disponible sur : <https://www.lmtavocats.com/la-substitution-au-cœur-de-la-lfss-2019-643>, consulté le 23 septembre 2019
6. Assurance Maladie, site AMELIE - Intérêt des médicaments génériques [Internet]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/medicaments-generiques/interet-medicaments-generiques>, consulté le 23 septembre 2019
7. ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé Qu'est ce qu'un médicament générique ? [Internet]. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0#paragraph_92613](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0#paragraph_92613). Consulté le 23 septembre 2019.
8. Legifrance – Code de la santé publique [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000037950971&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190101>, consulté le 23 septembre 2019
9. Gemme - Enjeux des médicaments génériques [Internet]. Disponible sur: <http://www.medicamentsgeneriques.info/enjeux-des-medicaments-generiques>, consulté le 23 septembre 2019
10. Ministère des Solidarités et de la Santé - Enjeux autour du médicament générique [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/enjeux-autour-du-medicament-generique>, consulté le 23 septembre 2019
11. Haute Autorité de Santé (HAS) – Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement [Internet]. Disponible sur : https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/v13ok-circuit_medicament_ct_ceesp-

160317.pdf, consulté le 23 septembre 2019

12. Leem - Prix [Internet]. Disponible sur: <https://www.leem.org/prix>, consulté le 23 septembre 2019
13. European Commission - RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments [Internet]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_fr.pdf, consulté le 23 septembre 2019
14. European Commission - DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_fr.pdf, consulté le 23 septembre 2019
15. Gemme - Des médicaments à part entière [Internet]. Disponible sur: <http://www.medicamentsgeneriques.info/des-medicaments-a-part-entiere>, consulté le 23 septembre 2019
16. Rivierre J, Morel N. 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. Thèse de Pharmacie. Université Grenoble Alpes – UFR de Pharmacie de Grenoble – 2018 – 247, <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01823500/document>, consulté le 23 septembre 2019
17. ICH Official web site : ICH [Internet]. Disponible sur: <https://www.ich.org/>, consulté le 23 septembre 2019
18. CH Official web site : CTD [Internet]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/ctd>, consulté le 23 septembre 2019
19. European Commission - Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use [Internet]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf, consulté le 23 septembre 2019
20. Feroyard A. Constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain et ses différentes procédures d'enregistrement en Europe. Thèse de Pharmacie. Université de Rouen – UFR de Médecine et de Pharmacie. 2014-184. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01064013/document>, consulté le 23 septembre 2019
21. Legifrance – Code de la santé publique [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006800429&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=19990612>, consulté le 23 septembre 2019

22. Ministère des Solidarités et de la Santé – Médicament générique, le point sur la bioéquivalence [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/web_medgen_02_bioeq_2017.pdf, consulté le 23 septembre 2019

23. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – Fiche bioéquivalence [Internet]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjIysPnrJrgAhWZURUIHX0MCtkQFjAAegQIChAC&url=https%3A%2F%2Fwww.ansm.sante.fr%2Fafssaps%2Fcontent%2Fdownload%2F89919%2F1130283%2Fversion%2F1%2Ffile%2Ffiche_bioequivalence-2016.pdf&usg=AOvVaw0oZln6V0AM2zT9aSzs9Sl, consulté le 23 septembre 2019

24. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - Le répertoire des génériques [Internet]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-repertoire-des-generiques/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-repertoire-des-generiques/(offset)/5), consulté le 23 septembre 2019

25. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - Répertoire des médicaments génériques septembre 2019, version [Internet]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/efd762b27f1cd88b9a1a52729624cc1d.pdf, consulté le 23 septembre 2019

26. Legifrance – Code de la santé publique [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000235196&categorieLien=id>, consulté le 23 septembre 2019

27. Legifrance – Code de la santé publique [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690049&dateTexte=&categorieLien=cid>, consulté le 23 septembre 2019

28. Ministère des Solidarités et de la Santé - Prescrire et dispenser les médicaments génériques [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/prescrire-et-dispenser-les-medicaments-generiques>, consulté le 23 septembre 2019

29. Legifrance – Code de la santé publique [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006915239&cidTexte=LEGITEXT000006072665>, consulté le 23 septembre 2019

30. Legifrance – Code de la santé publique [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690049&dateTexte=&categorieLien=cid>

31. Assurance Maladie, site AMELI - Règles de dispensation et de substitution [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/dispensation->

prise-charge/medicaments-generiques/regle-dispensation-substitution-medicaments-generiques, consulté le 23 septembre 2019

32. Service Public - Peut-on refuser un médicament générique ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F18734>, consulté le 23 septembre 2019
33. eSubmission – EU Electronic Application Forms [Internet]. Disponible sur: <http://esubmission.ema.europa.eu/eaf/>, consulté le 23 septembre 2019
34. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2019 : Examen des articles [Internet]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/118-111-2/118-111-210.html>, consulté le 23 septembre 2019
35. Geneuro – Patients – Qu’est ce qu’un essai clinique ? [Internet]. Disponible sur: <http://www.geneuro.ch/fr/patients-fr/francais/essai-clinique>, consulté le 23 septembre 2019
36. Avis Commission de la Transparence – Haute Autorité de Santé [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16733_MITOMYCINE_ACCORD_QD_INS_Avis1_CT16733.pdf, consulté le 23 septembre 2019
37. Avis Commission de la Transparence – Haute Autorité de Santé [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14493_ADOPT_QD_INS_Avis2_CT14493.pdf, consulté le 23 septembre 2019
38. Avis Commission de la Transparence – Haute Autorité de Santé [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17420_BUPRENORPHINE_NALOXONE_ARROW_QD_INS_AVIS1_CT17420.pdf, consulté le 23 septembre 2019
39. Avis Commission de la Transparence – Haute Autorité de Santé [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17337_BETAHISTINE_ARROW_QD_INS_AVIS1_CT17337.pdf, consulté le 23 septembre 2019
40. Avis Commission de la Transparence – Haute Autorité de Santé [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13989_RIBAVOX_QD_INS_Avis1_CT13989.pdf, consulté le 23 septembre 2019
41. Avis Commission de la Transparence – Haute Autorité de Santé [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16272_GIBITER_EASYHALER_PIS_INS_Avis2_CT16272.pdf, consulté le 23 septembre 2019
42. Avis Commission de la Transparence – Haute Autorité de Santé [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17427_PEMETREXED_MYLAN_PIS_INS_Avis2_CT17427.pdf, consulté le 23 septembre 2019

43. Avis Commission de la Transparence – Haute Autorité de Santé [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/fludarabine_accord_qd_ins_avis1_ct17026.pdf, consulté le 23 septembre 2019
44. Avis Commission de la Transparence – Haute Autorité de Santé [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16731_OROBUPRE_PIC_Ins_Avis2_CT16731.pdf, consulté le 23 septembre 2019
45. Avis Commission de la Transparence – Haute Autorité de Santé [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/vizilatan_pis_ins_avis2_ct17547.pdf, consulté le 23 septembre 2019
46. Avis Commission de la Transparence – Haute Autorité de Santé [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16329_POVIDONE_IODEE_CHAUVIN_PIS_INS_Avis1_CT16329.pdf, consulté le 23 septembre 2019
47. Projet de loi de financement de la Sécurité sociale (PLFSS) [Internet]. Gouvernement.fr. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/projet-de-loi-de-financement-de-la-securite-sociale-plfss>, consulté le 23 septembre 2019
48. Qu'est-ce que la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) ? [Internet]. Disponible sur: <http://www.economie.gouv.fr/entreprises-particuliers/quest-que-loi-financement-securite-sociale-lfss>, consulté le 23 septembre 2019
49. Sécurité Sociale la vie en plus – Le processus législatif des lois de financement de la Sécurité Sociale [Internet]. Disponible sur: <https://secu-jeunes.fr/infographie/processus-lois-financement-securite-sociale/>, consulté le 23 septembre 2019
50. Wolters Kluwer France– Actualités du droit - Lfss Pour 2019 : Médicaments hybrides et mention « non substituable » : les mesures destinées à favoriser le recours aux génériques [Internet]. Disponible sur: <https://www.actualitesdudroit.fr/browse/public/sante/19013/lfss-pour-2019-medicaments-hybrides-et-mention-non-substituable-les-mesures-destinees-a-favoriser-le-recours-aux-generiques>, consulté le 23 septembre 2019
51. Ordre National des Pharmaciens - LFSS 2019 : ce que les pharmaciens doivent en retenir - [Internet]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/LFSS-2019-ce-que-les-pharmaciens-doivent-en-retenir>, consulté le 23 septembre 2019
52. Famidac - La hiérarchie des Lois, décrets, arrêtés, directives... [Internet]. Disponible sur: <https://www.famidac.fr/?La-hierarchie-des-Lois-decrets-arretes-directives>, consulté le 23 septembre 2019
53. ADAMAS, Avocats associés - PLFSS 2019 – Médicaments génériques et hybrides : élargissement de la substitution par les pharmaciens.[Internet]. Disponible sur: <https://www.adamas-lawfirm.com/fr/publications-et-seminaires/plfss-2019-medicaments-generiques-et-hybrides-elargissement-de-la-substitution-par-les>

pharmaciens,1057, consulté le 23 septembre 2019

54. Ministère des Solidarités et de la Santé – Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments.pdf, consulté le 23 septembre 2019

ANNEXE 1 : LES DIFFERENTES SECTIONS DU COMMON TECHNICAL DOCUMENT (CTD)

Module 1 : Données administratives

1.0 LETTRE DE COUVERTURE

1.1 TABLE DES MATIERES

1.2 FORMULAIRE DE DEMANDE

1.3 INFORMATION PRODUIT

1.3.1 Résumés des Caractéristiques du produit, étiquetage et notice

1.3.2 Maquettes

1.3.3 Echantillons

1.3.4 Résumés des caractéristiques du produit déjà approuvés dans les Etats membres

1.4 INFORMATIONS CONCERNANT LES EXPERTS

1.4.1 Qualité

1.4.2 Non-clinique

1.4.3 Clinique

1.5 EXIGENCES SPECIFIQUES POUR DIFFERENTS TYPES DE DEMANDES

1.6 EVALUATION DU RISQUE POUR L'ENVIRONNEMENT

1.6.1 Organisme non génétiquement modifié

1.6.2 Organisme génétiquement modifié

1.7 INFORMATIONS RELATIVES A L'EXCLUSIVITE COMMERCIALE DU MEDICAMENT ORPHELIN

1.7.1 Similarité

1.7.2 Exclusivité commerciale

1.8 INFORMATIONS RELATIVES A LA PHARMACOVIGILANCE

1.8.1 Système de pharmacovigilance

1.8.2 Plan de gestion de risque

1.9 INFORMATIONS RELATIVES AUX ESSAIS CLINIQUES

Module 2 : Résumé des dossiers (résumé des modules)

2.1 TABLE DES MATIERES (MODULES 2, 3, 4 ET 5)

2.2 INTRODUCTION

2.3 RESUME GLOBAL DE LA QUALITE

2.4 RESUME DETAILLE NON-CLINIQUE

2.5 RESUME DETAILLE CLINIQUE

2.6 RESUME NON-CLINIQUE

2.6.1 Résumé écrit de pharmacologie

2.6.2 Tableau récapitulatif de pharmacologie

2.6.3 Résumé écrit de pharmacocinétique

2.6.4 Tableau récapitulatif de pharmacocinétique

2.6.5 Résumé écrit de toxicologie

2.6.6 Tableau récapitulatif de toxicologie

2.7 RESUME CLINIQUE

2.7.1 Résumé des études biopharmaceutiques et méthodes analytiques associées

2.7.2 Résumé des études de pharmacologie clinique

2.7.3 Résumé de l'efficacité clinique

2.7.4 Résumé de la sécurité clinique

2.7.5 Résumé des différentes études

Module 3 (Qualité) : Données chimiques et pharmaceutiques

3.1 TABLE DES MATIERES DU MODULE 3

3.2 CORPS DE DONNEES

3.2.S SUBSTANCE ACTIVE

3.2.S.1 INFORMATIONS GENERALES

- 3.2.S.1.1 Nomenclature*
- 3.2.S.1.2 Structure*
- 3.2.S.1.3 Propriétés générales*

3.2.S.2 FABRICATION

- 3.2.S.2.1 Fabricant(s)*
- 3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours*
- 3.2.S.2.3 Contrôle des matières*
- 3.2.S.2.4 Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires*
- 3.2.S.2.5 Validation et/ou évaluation de procédé*
- 3.2.S.2.6 Développement du procédé de fabrication*

3.2.S.3 CARACTERISATION

- 3.2.S.3.1 Élucidation de la structure et d'autres caractéristiques*
- 3.2.S.3.2 Impuretés*

3.2.S.4 CONTROLE DE LA SUBSTANCE ACTIVE

- 3.2.S.4.1 Spécification*
- 3.2.S.4.2 Procédures analytiques*
- 3.2.S.4.3 Validation des procédures analytiques*
- 3.2.S.4.4 Analyse des lots*
- 3.2.S.4.5 Justification de la spécification*

3.2.S.5 NORMES OU SUBSTANCES DE REFERENCE

3.2.S.6 SYSTEME DE FERMETURE DU CONDITIONNEMENT

3.2.S.7 STABILITE

3.2.P PRODUIT FINI

3.2.P.1 DESCRIPTION ET COMPOSITION DU PRODUIT FINI

3.2.P.2 DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE

3.2.P.3 FABRICATION

- 3.2.P.3.1 Fabricant*
- 3.2.P.3.2 Composition*
- 3.2.P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations*
- 3.2.P.3.4 Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires*
- 3.2.P.3.5 Validation et/ou évaluation de procédé*

3.2.P.4 CONTROLE DES EXCIPIENTS

- 3.2.P.4.1 Spécification*
- 3.2.P.4.2 Procédures analytiques*
- 3.2.P.4.3 Validation des procédures analytiques*
- 3.2.P.4.4 Justifications des spécifications*
- 3.2.P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale*
- 3.2.P.4.6 Excipients nouveaux*

3.2.P.5 CONTROLE DU PRODUIT FINI

- 3.2.P.5.1 Spécifications*
- 3.2.P.5.2 Procédures analytiques*
- 3.2.P.5.3 Validation des procédures analytiques*
- 3.2.P.5.4 Analyse de lots*
- 3.2.P.5.5 Caractérisation des impuretés*
- 3.2.P.5.6 Justification des spécifications*

3.2.P.6 NORMES OU SUBSTANCES DE REFERENCE

3.2.P.7 SYSTEME DE FERMETURE DU CONDITIONNEMENT

3.2.P.8 STABILITE

3.2.A ANNEXES

3.2.A.1 Installations et équipements

3.2.A.2 Évaluation des agents adventices au regard de la sécurité

3.2.A.3 Excipients

3.2.R INFORMATIONS COMMUNAUTAIRES SUPPLEMENTAIRES

3.3 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Module 4 (sécurité) : non applicable pour dossier générique

4.1 TABLE DES MATIERES DU MODULE 4

4.2 RAPPORTS D'ETUDES

4.2.1 PHARMACOLOGIE

4.2.1.1 Pharmacodynamie primaire

4.2.1.2 Pharmacodynamie primaire

4.2.1.3 Pharmacologie de sécurité

4.2.1.4 Interactions pharmacodynamiques

4.2.2 PHARMACOCINETIQUE

4.2.2.1 Méthodes analytiques et rapports de validation

4.2.2.2 Absorption

4.2.2.3 Distribution

4.2.2.4 Métabolisme

4.2.2.5 Excrétion

4.2.2.6 Interactions pharmacocinétiques

4.2.2.7 Autres études pharmacocinétiques

4.2.3 TOXICITE

4.2.3.1 Toxicité par administration simple

4.2.3.2 Toxicité par administration répétée

4.2.3.3 Génotoxicité

4.2.3.4 Carcinogénicité

4.2.3.5 Toxicité dans la reproduction et le développement

4.2.3.6 Tolérance locale

4.2.3.7 Autres études de toxicité

4.3 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Module 5 (efficacité) : Etudes de bioéquivalence

5.1 TABLE DES MATIERES DU MODULE 5

5.2 LISTE DE TOUTES LES ETUDES CLINIQUES SOUS FORME DE TABLEAUX

5.3 RAPPORTS D'ETUDES CLINIQUES

5.3.1 Rapports d'études biopharmaceutiques

5.3.2 Rapports d'études en matière de pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains

5.3.3 Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme

5.3.4 Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme

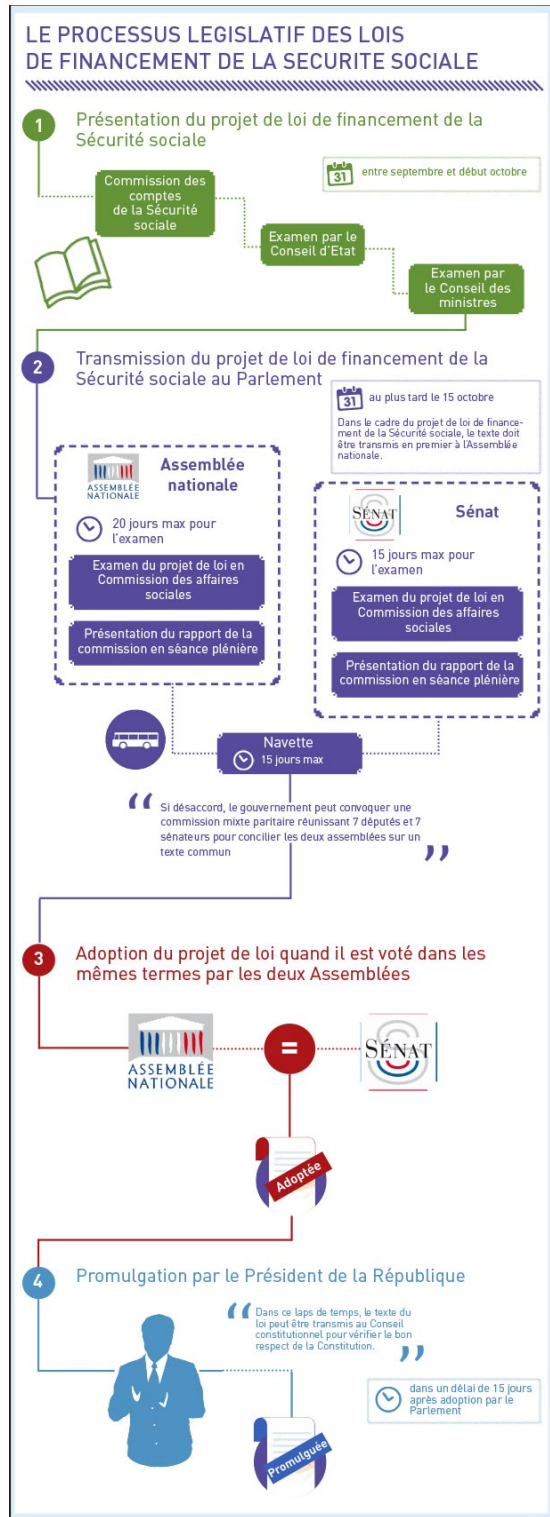
5.3.5 Rapports d'études d'efficacité et de sécurité

5.3.6 Rapports sur l'expérience après mise sur le marché

5.3.7 Formulaire de déclaration des cas et liste des patients (lorsque soumis)

5.4 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXE 2 : LE PROCESSUS LEGISLATIF DES LOIS DE FINANCEMENT DE LA SECURITE SOCIALE



ANNEXE 3 : PROPOSITION DE DECRET RELATIF A L'INSCRIPTION DE SPECIALITES AU REGISTRE DES GROUPES HYBRIDES

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère des solidarités
et de la santé

DECRET

relatif à l'inscription de spécialités au registre des groupes hybrides

NOR : SSAS ... D

***Publics concernés :** Industries du médicament, professionnels de santé, patients.*

***Objet :** Conditions d'élaboration du registre des groupes hybrides et modalités d'inscription des spécialités dans ces groupes.*

***Entrée en vigueur :** Le texte entre en vigueur le 1^{er} janvier 2020.*

***Notice :** Le présent décret précise la procédure d'inscription et de radiation des spécialités hybrides et des spécialités de référence au registre des groupes hybrides, le contenu et la présentation de ce registre ainsi que les modalités de publicité des décisions prises par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en matière d'inscription et de radiation de médicaments au registre des groupes hybrides.*

***Références :** Ce texte est pris en application de l'article L. 5121-10 du code de la santé publique dans sa rédaction issue de l'article 66 de la loi n° 2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la sécurité sociale pour 2019. Les dispositions du code de la santé publique créées ou modifiées par le présent décret peuvent être consultées, dans leur rédaction issue de cette modification, sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>).*

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre des solidarités et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-1 et L. 5121-10 ;

Vu le V de l'article 66 de la loi n° 2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la sécurité sociale pour 2019 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

DÉCRÈTE :

Article 1^{er}

Après la section 3 bis du chapitre Ier du titre II du livre Ier de la cinquième partie du code de la santé publique, il est inséré une section 3 ter ainsi rédigée :

« Section 3 ter : Spécialités hybrides

« *Art. R. 5121-9-5.* – En vue de leur inscription au registre des groupes hybrides mentionné au dernier alinéa de l'article L. 5121-10, les spécialités hybrides sont identifiées par une décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé mentionnant la spécialité de référence correspondante. Elle est notifiée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché délivrée pour cette spécialité hybride.

« Le directeur général de l'Agence informe, dans un délai d'un mois, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence de la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché pour une spécialité hybride. A l'issue d'un délai de trente jours suivant cette information, le directeur général de l'Agence procède à l'inscription de la spécialité hybride au registre des groupes hybrides.

« Peuvent seules faire l'objet d'une inscription au registre des groupes hybrides les classes de médicaments figurant dans la liste fixée par l'arrêté prévu au dernier alinéa de l'article L. 5121-10. Les classes de médicaments radiées de cette liste sont, dans un délai de trente jours, également radiées des groupes correspondants du registre des groupes hybrides.

« Une spécialité hybride dont l'autorisation de mise sur le marché est supprimée est radiée du registre des groupes hybrides. Lorsque l'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité hybride est suspendue, l'inscription de cette spécialité au registre des groupes hybrides est suspendue pendant la durée de la suspension de l'autorisation de mise sur le marché.

« *Art. R. 5121-9-6.* – Sauf en cas de risque pour la santé des patients, les spécialités remplissant les conditions pour être spécialité de référence dans un groupe hybride déjà existant peuvent être inscrites par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé au registre des groupes hybrides dans ce même groupe, jusqu'à ce qu'une autorisation de mise sur le marché soit délivrée pour une spécialité hybride de ces spécialités.

« Aux fins d'application des présentes dispositions, les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, sollicités par un demandeur, peuvent saisir le directeur de l'Agence d'une demande en ce sens.

« Dans ce cas, le directeur général de l'Agence, si les conditions prévues au c du 5° de l'article L. 5121-1 sont remplies, informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché délivrée pour cette spécialité de son intention d'inscrire au registre des groupes hybrides la spécialité concernée. A l'issue d'un délai de trente jours suivant cette information, le directeur général de l'Agence procède à l'inscription de la spécialité au registre des groupes hybrides.

« *Art. R. 5121-9-7.* – Le registre des groupes hybrides présente les spécialités incluses dans chaque groupe hybride. Les groupes hybrides sont regroupés par substance active désignée par sa dénomination commune précédée de la mention « dénomination commune ».

« Le registre des groupes hybrides indique, pour chaque spécialité, son nom, son dosage, sa forme pharmaceutique ainsi que le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant la spécialité, ainsi que, le cas échéant, la nature des différences constatées entre une spécialité hybride et la spécialité de référence du groupe hybride concerné.

« *Art. R. 5121-9-8.* – Les décisions d'inscription d'une spécialité au registre des groupes hybrides, de modification de ces décisions et de radiation de ce registre, régies par la présente section, sont publiées sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« *Art. R. 5121-9-9.* – Lorsqu'un médicament remplit à la fois les conditions, prévues respectivement au a) et au c) du 5° de l'article L. 5121-1, pour être une spécialité générique ou une spécialité hybride, il doit être regardé comme étant une spécialité générique.

« Dès lors qu'une spécialité remplit la condition, prévue au a) du 5° de l'article L. 5121-1, pour être une spécialité générique, elle est nécessairement identifiée comme telle par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« Une spécialité de référence peut appartenir à la fois à un groupe générique et à un groupe hybride définis respectivement au b) et au d) du 5° de l'article L. 5121-1.

« *Art. R. 5121-9-10.* – Conformément au dernier alinéa du II de l'article L. 5125-23, un arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale précise, après avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, les situations médicales dans lesquelles la substitution peut être effectuée par le pharmacien au sein d'un groupe hybride. La saisine des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale précise le délai dans lequel est attendu l'avis de l'Agence. »

Article 2

Les dispositions du présent décret entrent en vigueur à compter du 1^{er} janvier 2020.

Article 3

La ministre des solidarités et de la santé et le ministre de l'action et des comptes publics sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel de la République française*.

Fait le

Par le Premier ministre :

La ministre des solidarités et
de la santé,

Agnès BUZYN

Le ministre de l'action
et des comptes publics,

Gérald DARMANIN

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit 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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



QUEDINEL Maÿlis

Les médicaments génériques, et maintenant les médicaments hybrides, un chance pour pérenniser le système de santé français

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 91p

RESUME

Le médicament est essentiel pour le patient et pour l'industrie pharmaceutique, mais c'est une dépense importante du système de santé français. Le gouvernement souhaite donc réduire ces dépenses concernant les médicaments tout en continuant de développer de nouveaux traitements et ainsi soutenir l'innovation thérapeutique.

Les génériques, malgré leur présence depuis plusieurs années, sont encore trop peu dispensés. Il est donc important pour le gouvernement de faire face à cette réticence très française et de proposer des mesures encourageant la croissance du marché des génériques auprès des patients. La Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2019 (LFSS 2019) avait donc pour objectif de revoir les mesures de substitution des génériques mais aussi de renforcer le développement récent de nouveaux types de médicaments : les médicaments hybrides. Un médicament hybride ne répond pas à la définition des médicaments génériques. En effet, il présente, par rapport au médicament de référence, des différences relatives aux indications thérapeutiques, au dosage, à la forme pharmaceutique ou à la voie d'administration, ou bien encore lorsque sa bioéquivalence par rapport au médicament de référence n'a pu être démontrée par des études de biodisponibilité. La LFSS 2019 prévoit la mise en place d'un registre des spécialités hybrides afin d'encourager la substitution par le pharmacien. La mise en place de ce registre est prévue pour janvier 2020. Aujourd'hui, encore de nombreuses questions se posent quant à l'application de ce registre et les modalités de substitution.

MOTS CLES : Autorisation de mise sur le marché – Médicaments génériques – Médicaments hybrides – Substitution – Économies – Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2019

JURY

Président : Mr Philippe VERITE, Directeur de la filière Industrie, Faculté de Pharmacie de Rouen

Membres : Mme Hanane Feriel AZIZI, Docteur en Pharmacie

Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB, Maître de conférences

Mme Camille ROSSI, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : le vendredi 29 Novembre 2019