

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DE SANTÉ

DÉPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2024

THESE 2024/TOU3/2062

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Victor PINOS

**ÉTAT DES LIEUX DES MEDICAMENTS HYBRIDES
AUTORISÉS EN FRANCE EN 2023**

Le 5 juillet 2024

Directeur de thèse : Dr. Blandine JUILLARD-CONDAT

JURY

Président : Pr. Florence TABOULET

1er assesseur : Dr. Blandine JUILLARD-CONDAT

2ème assesseur : Dr. Vincent BARTHE

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DE SANTÉ

DÉPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2024

THESE 2024/TOU3/2062

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Victor PINOS

**ÉTAT DES LIEUX DES MEDICAMENTS HYBRIDES
AUTORISÉS EN FRANCE EN 2023**

Le 5 juillet 2024

Directeur de thèse : Dr. Blandine JUILLARD-CONDAT

JURY

Président : Pr. Florence TABOULET

1er assesseur : Dr. Blandine JUILLARD-CONDAT

2ème assesseur : Dr. Vincent BARTHE

RÉSUMÉ

L'arrivée des médicaments hybrides sur le marché est une opportunité permettant de palier à plusieurs problématiques qui se posent en termes de santé publique et d'économie de la santé. Mais la législation en ce qui les concerne reste assez méconnue malgré la publication récente d'un registre des groupes hybrides au niveau national. Pourtant, il s'agit d'une catégorie de médicaments ayant un impact économique non négligeable et un fort potentiel en termes de prise en charge des patients. En effet, ceux-ci permettent de développer l'utilisation d'une molécule en facilitant son administration, en réduisant le risque de mésusage ou de mauvaise manipulation, ou encore en permettant d'étendre son utilisation à une nouvelle catégorie de population. L'objectif du travail effectué ici est de faire un point sur la législation entourant les médicaments hybrides et de présenter une liste, qui se veut la plus exhaustive possible, de ceux commercialisés en France et dans l'Union européenne.

HYBRID MEDICINES IN FRANCE : A SITUATION IN 2023

The arrival of hybrid drugs on the market is an opportunity that brings some solutions to the many issues in terms of public health and health economics. However, the legislation governing them remains relatively unknown, despite the recent publication of a national register of hybrid groups. Yet this is a category of medicines with a significant economic impact and great potential in terms of patient care. In fact, hybrid groups make it possible to develop the use of a drug by making it easier to administer, reducing the risk of misuse or mishandling, or extending its use to a new population category. The aim of this paper is to review the legislation surrounding hybrid drugs and to present a list, which is intended to be as exhaustive as possible, of those marketed in France and the European Union.

DISCIPLINE administrative : Droit et économie de la santé – Pharmacie

MOTS-CLES : Pharmacie, Droit, Santé, Économie, Hybride, Médicament

INSERM – UMR 1027, Université Toulouse III – CHU de Toulouse

Directeur de thèse : Dr. Blandine JUILLARD-CONDAT

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 17/04/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
M. FAVRE G.	Biochimie	M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie	Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. VALENTIN A.	Parasitologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
		M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
		Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
		M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		Mme SIXOU S.	Biochimie
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S. (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, le Dr Blandine JUILLARD CONDAT, qui a été d'une aide très précieuse tout au long de la rédaction de cette thèse. Merci pour votre patience, votre gentillesse et votre soutien dans cette grande étape de la vie d'un pharmacien, merci de ne jamais m'avoir laissé tomber.

Merci à mes parents, Catherine et Didier, de m'avoir permis d'arriver jusqu'ici, et de m'avoir prouvé que rien n'est impossible lorsque l'on y tient. Vous m'avez toujours soutenu dans mes choix, et ces quelques mots ne suffiront certainement pas à exprimer ma gratitude mais ce n'est qu'un début.

Merci à ma sœur, mon double, la personne que j'aime le plus au monde, pour tous les moments partagés avec toi, et pour le cadeau que vous avez fait Anthony et toi, à notre famille, lorsque Timéo est né.

Merci à mes grands-parents, Mariette et Jean, d'apporter toujours la bonne humeur qu'il faut afin de rendre les jours nuageux un peu moins moroses et beaucoup plus heureux.

Merci à toi, Seham, et aux moments passés ensemble à souffrir de cette thèse, à discuter au téléphone jusqu'à pas d'heure de nos déboires d'étudiants et du reste.

Merci à Roxanne, Vincent et Mélanie, les trois Mousquetaires de ma vie. Merci d'avoir participé à cette aventure, je suis certain que la vie nous en réservera bien d'autres !

Je remercie aussi Sarah, pour ton rire contagieux et nos vieux souvenirs, qui ont su égayer tant de soirées, tout au long de ces études, et même après.

Merci à tous nos professeurs, qui nous ont formé pour devenir des pharmaciens exemplaires.

À mes amis cités ici, et à ceux que j'ai omis, je vous remercie des moments passés ensemble et je sais que je continuerai à rire à vos côtés encore longtemps, vos encouragements et votre bonne humeur ont été précieux tout au long de mon cursus.

À ma famille, je ne cesserai de vous exprimer ma gratitude au quotidien. Merci encore pour toutes vos attentions et votre soutien constant. Je suis fier de vous présenter cette thèse aujourd'hui.

Et à toi, Théo, qui a fait de ces 3 dernières années les plus belles de toutes.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	12
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	13
I. INTRODUCTION	15
II. CADRE JURIDIQUE	16
A. Définitions	19
1. Définition du médicament générique	19
2. Définition du médicament hybride	22
a. Droit européen	22
i) Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain	22
ii) Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004	23
b. Droit français	24
3. Définition du médicament biologique similaire	24
B. Règles applicables.....	25
1. Mise sur le marché	25
a. Médicaments génériques et hybrides.....	28
i) Spécificités des médicaments génériques	30
ii) Spécificités des médicaments hybrides.....	30
b. Médicaments biologiques similaires.....	31
2. Évaluation en vue de la prise en charge par l'Assurance maladie.....	32
3. Fixation du prix	33
a. Médicaments génériques	34
b. Médicaments hybrides	35
c. Médicaments biologiques similaires.....	36
4. Prescription – Dispensation	37

a.	Notion de groupe générique – groupe hybride – groupe biosimilaire	37
i)	Groupe générique.....	37
ii)	Groupe hybride	38
iii)	Groupe biosimilaire	40
b.	Droit de substitution.....	41
i)	Génériques et hybrides.....	41
ii)	Biosimilaires	44
5.	Politiques incitatives.....	46
a.	Ciblant l’offre de soins	46
i)	Professionnels de santé libéraux	46
ii)	Etablissements de santé.....	47
b.	Ciblant la demande de soins (budgétaire)	48
C.	Synthèse	48
III.	ETAT DES LIEUX DES MEDICAMENTS HYBRIDES AUTORISES EN FRANCE EN 2023.....	51
A.	Matériel et méthode	51
1.	Matériel.....	51
a.	Données issues des dossiers de demande d’AMM	51
i)	Agence européenne des médicaments (EMA).....	51
ii)	Mutual Recognition Information (MRI) Product Index mis à disposition par le réseau « Heads of Medicines Agencies » (HMA).....	52
iii)	Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	53
b.	Données issues de demandes de remboursement / fixation du prix.....	53
i)	Haute Autorité de santé (HAS).....	53
ii)	Comité économique des produits de santé (CEPS).....	54
iii)	Assurance maladie	54
c.	Autres sources	54

2.	Méthode	55
a.	Identification des spécialités pharmaceutiques ayant obtenu une AMM par la procédure « médicaments hybrides »	55
b.	Recueil des caractéristiques médico-administratives des médicaments hybrides	55
c.	Typologie des médicaments hybrides.....	57
B.	Résultats	58
1.	Consultation des différentes sources d'information pour élaborer la liste des spécialités hybrides autorisées en France	58
2.	Liste des spécialités hybrides autorisées en France.....	60
3.	Caractéristiques des médicaments hybrides commercialisés en France.	60
a.	Type de procédure d'AMM.....	60
b.	Date des AMM.....	61
c.	Surveillance renforcée(10).....	61
d.	Conditions de prescription et de délivrance	62
e.	Evaluation du service médical rendu (SMR) et du taux de remboursement.....	63
f.	Evaluation de l'amélioration du service médical rendu.....	65
d.	Prix des spécialités hybrides	67
4.	Typologie des spécialités hybrides autorisées en France.....	68
a.	Typologie des médicaments hybrides en fonction des différences avec la spécialité de référence	68
b.	Typologie des médicaments hybrides en fonction de la stratégie du laboratoire pharmaceutique	69
i)	Amélioration de l'observance / prise en charge du patient.....	70
ii)	Amélioration des pratiques infirmières.....	85
iii)	Nouvelle indication / prise en charge.....	89
c.	Positionnement hybrides / génériques.....	91

5.	Synthèse des résultats	92
C.	DISCUSSION	94
1.	Intérêts des médicaments hybrides.....	94
a.	Amélioration du service médical rendu	94
b.	Absence d'amélioration du service médical rendu	94
i)	Nouvelle indication.....	94
ii)	Amélioration de la prise en charge du patient	95
iii)	Amélioration des pratiques infirmières.....	95
c.	Intérêt économique	95
2.	Risques et limites des médicaments hybrides	95
a.	Risques sanitaires	95
i)	Des données d'évaluation limitées	95
ii)	Risques d'erreurs	96
b.	Risques économiques	100
3.	Contentieux lié aux médicaments hybrides.....	101
a.	Qualification des équivalents thérapeutiques	101
i)	Hybride versus générique : propionate de fluticasone / salmétérol.....	101
ii)	Hybride versus générique versus biosimilaire : tériparatide	104
b.	Autorisation des médicaments hybrides.....	105
IV.	CONCLUSION	109
V.	BIBLIOGRAPHIE.....	110

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AUC : *Area Under Curve* (= Aire sous la Courbe)

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

C_{max} : Concentration maximale (*d'une drogue dans l'organisme*)

CSG : Comité de Suivi des Génériques

CSS : Code la Sécurité Sociale

CSP : Code de la Santé Publique

CT : Commission de Transparence

DCI : Dénomination Commune Internationale

DGS : Direction Générale de la Santé

EMA : European Medicines Agency

HAS : Haute Autorité de Santé

LGO : Logiciel de Gestion Officinal

MITM : Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur

MTE : Marge Thérapeutique Etroite

PA : Principe Actif

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxes

PGP : Plan de Gestion des Pénuries

RCP : Résumé Caractéristiques du Produit

RGO : Reflux Gastro Oesophagien

SMR : Service Médical Rendu

TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

- Figure 1. Cycle de vie administratif du médicament princeps et du médicament générique (p.16)
- Figure 2. La protection des médicaments « princeps » (p.17)
- Figure 3. Plaquette d'information sur la bioéquivalence (2) (p.20)
- Figure 4. Comparaison statistique des courbes de concentration en fonction du temps (p.21)
- Figure 5. CTD (Common Technical Document) (p.28)
- Tableau 1. Taux de pénétration attendus par période de commercialisation (p.35)
- Tableau 2. Décote appliquée pour les médicaments biologiques de référence et leur biosimilaires selon le taux de part de marché du médicament de référence (p.36)
- Tableau 3. Synthèse des trois groupes de médicaments concernant la mise sur le marché des médicaments (p.49-50)
- Tableau 4. Sources utilisées pour le recueil des données médico-administratives (p.56)
- Tableau 5. Occurrences retrouvées selon les critères définis (p.59)
- Tableau 6. Nombre de spécialités autorisées en France (p.60)
- Tableau 7. Procédure d'obtention d'AMM des médicaments hybrides (p.60)
- Tableau 8. Conditions de prescription et de délivrance des médicaments hybrides autorisés en France (p.63)
- Tableau 9. Niveaux de SMR des médicaments hybrides autorisés en France (p.64)
- Tableau 10. Taux de remboursement des spécialités hybrides autorisées en France (p.66)
- Tableau 11. Niveaux d'ASMR des médicaments hybrides autorisés en France (p.65)
- Tableau 12. Avis de la commission de transparence pour les médicaments hybrides dont l'ASMR est évalué au niveau IV (p.66)
- Tableau 13. Nombre de différences entre hybrides et princeps (p.68)
- Tableau 14. Différences observées entre princeps et médicaments hybrides (p.69)
- Tableau 15. Avantages des médicaments hybrides (p.70)
- Tableau 16. Liste des médicaments hybrides dont la forme galénique diffère du médicament de référence (p.73)

- Tableau 17. Liste des médicaments hybrides sous forme de collyre dont la formulation diffère du médicament de référence (p.76)
- Tableau 18. Liste des médicaments hybrides dont les différences avec le princeps permettent une amélioration de la prise en charge des patients (p.84)
- Tableau 19. Liste des médicaments hybrides dont la présentation permet une amélioration des pratiques infirmières (p.88)
- Tableau 20. Liste des médicaments hybrides dont l'indication diffère par rapport au médicament de référence (p.91)
- Tableau 21. Nombre de génériques enregistrés en tant que médicament de référence d'un hybride (p.91)
- Tableau 22. Tableau comparatif des résultats de notre étude avec celle de l'étude Leclerc 2012 (p.93)
- Tableau 23. Alertes sanitaires concernant les médicaments hybrides (p.99)
- Tableau 24. Détails des incohérences de qualification des hybrides par les autorités sanitaires (p.103)

I. INTRODUCTION

Le développement d'équivalents thérapeutiques à moindre coûts de production participe à la maîtrise des dépenses de santé. Il s'agit d'un levier majeur dans la régulation des dépenses de l'Assurance Maladie, et en conséquence pour la pérennité du système de protection sociale dont la France bénéficie depuis 1945.

Les génériques permettent ainsi d'afficher des prix inférieurs aux princeps, qui se répercutent sur dépenses de l'Assurance maladie. Ainsi, entre 2010 et 2014, les génériques ont permis d'économiser 7 milliards d'euros, notamment grâce aux accords passés entre les professionnels de santé et l'Assurance maladie, qui fixent des objectifs de prescription dans le répertoire et de taux de substitution des princeps par les génériques lors de la dispensation. Le taux de substitution est ainsi passé de 75% en 2007 à pratiquement 90% actuellement.

Le développement des médicaments biosimilaires, et, depuis peu, des médicaments hybrides, offre de nouvelles opportunités dans la maîtrise des dépenses en matière de santé. Ces médicaments permettent aussi de pallier à des pénuries, de plus en plus longues et de plus en plus nombreuses, en élargissant l'offre et en permettant une concurrence plus vaste, tout en garantissant la qualité et la sécurité des traitements.

Génériques, biosimilaires et hybrides ont comme point commun un régime d'autorisation sanitaire simplifié, puisque se référant à l'autorisation sanitaire d'un médicament dit « princeps », dont ils constituent une « copie ». Néanmoins, ces trois catégories juridiques distinctes se justifient par des différences sur la nature des différences entre la « copie » et le « princeps ». Nous rappellerons dans une première partie le cadre juridique applicable à ces trois catégories d'équivalents thérapeutiques, avant de présenter dans la deuxième partie un état des lieux des médicaments hybrides autorisés en France en 2023.

II. CADRE JURIDIQUE

Les médicaments fabriqués industriellement, appelés spécialités pharmaceutiques, bénéficient, comme l'ensemble des créations intellectuelles, d'une protection, qui « vise à récompenser l'effort des innovateurs en leur donnant des droits, leur permettant de diffuser leurs créations dans la société en les faisant fructifier, grâce à un monopole d'exploitation pour une période déterminée »(1).

Pour les spécialités pharmaceutiques, les droits de propriété industrielle s'acquièrent par le dépôt d'un brevet, qui permet d'obtenir un monopole d'exploitation pour une durée maximale de 20 ans à compter du dépôt. Les spécialités pharmaceutiques nécessitent une autorisation de mise sur le marché (AMM) afin de pouvoir être commercialisées ; or la constitution du dossier d'AMM, et l'évaluation du dossier par les autorités compétentes en vue de l'octroi de l'AMM prennent plusieurs années. Comme le montre la figure 1 ci-dessous, en l'absence de mesures spécifiques, les spécialités pharmaceutiques ne bénéficieraient de l'exclusivité commerciale liée au brevet que pendant environ 7 ans.

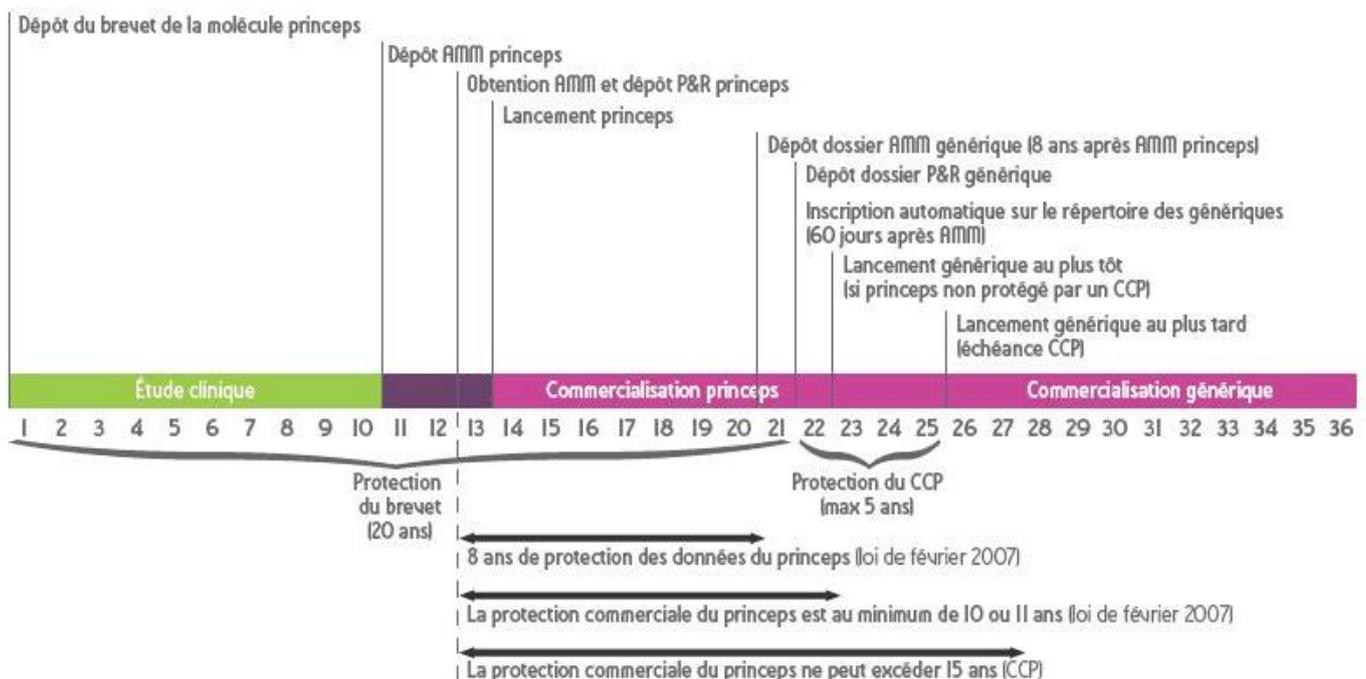


Figure 1. Cycle de vie administratif du médicament princeps et du médicament générique

Pour compenser cette période durant laquelle le brevet ne peut pas être exploité, liée aux délais nécessaires pour obtenir l'AMM, plusieurs dispositions ont été prises :

- Le Certificat complémentaire de protection (CCP)¹ permet de prolonger les droits du propriétaire d'un brevet pendant une durée maximale de 5 ans ;
- L'article L5121-10-1 CSP prévoit qu'une spécialité générique ne peut être commercialisée qu'à l'expiration d'une période de dix ans suivant l'autorisation initiale de mise sur le marché de la spécialité de référence. Toutefois, cette période est portée à onze ans si pendant les huit premières années suivant l'autorisation de la spécialité de référence le titulaire de celle-ci obtient une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles considérées, lors de l'évaluation scientifique conduite en vue de leur autorisation, comme apportant un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes. Ces dispositions sont également applicables aux médicaments biologiques similaires et aux médicaments hybrides.
- En complément de la protection commerciale octroyée par le brevet, il existe une protection administrative des données des études versées à l'appui du dossier d'AMM. La durée de cette protection est de 10 ans en France pour les dossiers déposés avant le 30/10/2005, et de 8 ans en France (et dans tous les états membres de l'UE) pour les dossiers déposés après le 30/10/2005. Ce n'est qu'à la fin de cette période qu'un laboratoire peut utiliser les données du dossier d'AMM initial pour solliciter une AMM pour une copie du médicament de référence, également qualifié de « princeps » (figure 2)(1).

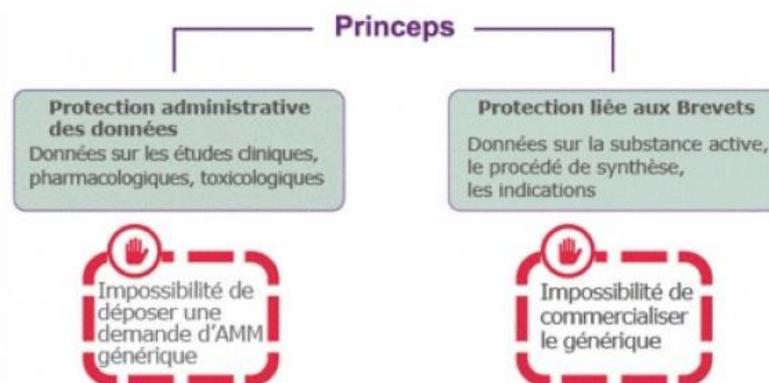


Figure 2. La protection des médicaments « princeps »

¹ RÈGLEMENT (UE) 2019/ 933 du 20 mai 2019 - modifiant le règlement (CE) n°469/2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments

En synthèse :

- L'expiration de la protection administrative des données d'un médicament de référence ouvre la possibilité pour un laboratoire de demander une AMM pour une copie du médicament de référence ;
- Mais ce n'est qu'à l'issue de la protection commerciale octroyée par le brevet et par le certificat complémentaire de protection que le médicament « copie » pourra être commercialisé, sous réserve de l'octroi de l'AMM.

La commercialisation des « copies » des médicaments de référence est associée à des enjeux majeurs pour les industriels, les systèmes de protection sociale, et les patients. En effet, en permettant une baisse importante du prix des médicaments concernés, les copies des médicaments de référence permettent de réduire les dépenses prises en charge par les systèmes de protection sociale nationaux, ainsi que les dépenses qui restent à la charge des patients ou de leur mutuelle, et améliorent ainsi l'accessibilité. Mais en contrepartie, l'arrivée de ces copies signe souvent un effondrement du chiffre d'affaires du laboratoire qui commercialise le médicament de référence.

Face à ces enjeux majeurs, la définition juridique de la copie et des droits qui y sont associés est cruciale. Or si historiquement, la notion de copie était limitée au statut de médicament générique, elle s'est rapidement complexifiée avec les statuts de médicament hybride et de médicaments biologique similaire (ou biosimilaire). Ces 3 statuts se caractérisent par des points communs issus du droit de la propriété intellectuelle :

- Ils sont définis à partir d'une spécialité pharmaceutique de référence ;
- Ils ne peuvent obtenir une AMM qu'à l'issue de la protection des données du médicament de référence ;
- Ils ne peuvent être commercialisés qu'à l'échéance du brevet et du certificat complémentaire de protection de la spécialité de référence.

Mais les statuts de médicament générique, médicament hybride et médicament biosimilaire se différencient par leur degré d'identité avec la spécialité de référence. Cette identité plus ou moins forte a des conséquences majeures à chaque étape du cycle de vie du médicament : composition du dossier d'AMM, évaluation en vue du remboursement, fixation du prix, modalités de prescription et de dispensation. Nous envisagerons dans cette première partie le cadre juridique des médicaments génériques, hybrides et biosimilaires, en termes de

définitions (A), d'obtention de l'AMM (B), d'accès au remboursement (C), de fixation du prix (D) et de prescription / dispensation (E).

A. DEFINITIONS

1. Définition du médicament générique

L'Article L.5121-1 du CSP définit les génériques comme des médicaments « *ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées* ».

A noter que ce même article précise que :

- Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son AMM a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation ;
- Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.
- Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'AMM.

Concernant la notion de bioéquivalence, l'article R.5121-1 du Code de la Santé Publique la définit comme « l'équivalence des biodisponibilités », elle-même définie comme « la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, de la substance active ou de sa fraction thérapeutique destiné à devenir disponible au niveau des sites d'action ».

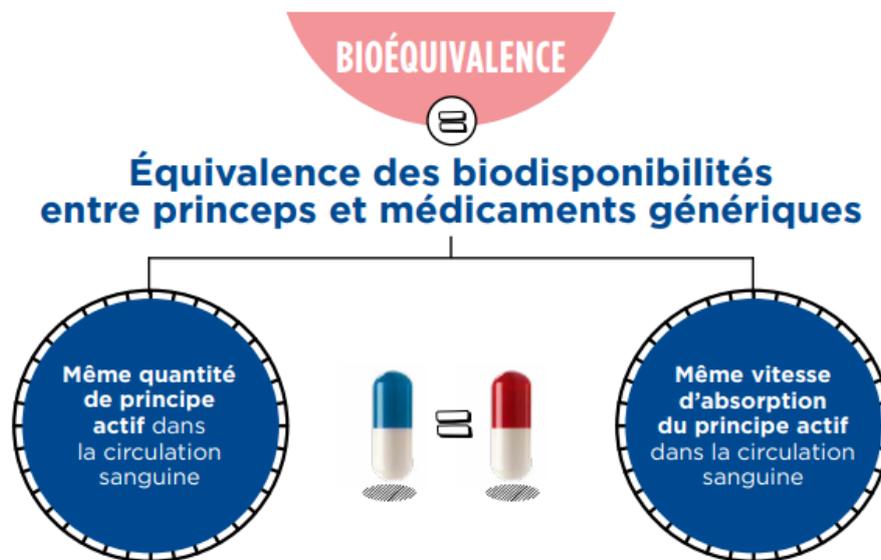


Figure 3. Plaquette d'information sur la bioéquivalence(2)

Le devenir du médicament dans l'organisme peut être découpé en quatre étapes :

- L'absorption, qui correspond aux phénomènes de transfert du principe actif, depuis son site d'administration initial jusqu'à la circulation sanguine systémique
- La distribution, qui comprend le transport du principe actif dans le sang ainsi que la diffusion tissulaire de celui-ci
- La métabolisation, qui correspond aux phénomènes de transformation du principe actif dans l'organisme. Ces modifications chimiques permettent à certains médicaments dits « prodrogues » de devenir actifs (on parle alors de métabolite actif) ou bien permettent de favoriser leur élimination via les reins ou le système digestif (en passant par les voies biliaires). Cette biotransformation ne peut se faire que grâce à un système enzymatique complexe : les cytochromes. Il en existe plusieurs dizaines, impliqués différemment dans ces processus de métabolisation, et ils peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses. Ils font aussi l'objet d'un grand polymorphisme génétique, ce qui signifie que pour deux individus différents, la même isoenzyme pourra fonctionner différemment, ce qui aura un impact sur la concentration en principe actif dans l'organisme.
- L'élimination, qui est définie comme les processus d'excrétion du principe actif ainsi que des ses métabolites. La principale voie d'excrétion des médicaments est le rein, via divers phénomènes (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire) mais le système digestion ainsi que les voies pulmonaires peuvent être engagées selon le principe actif.

Pour comparer la biodisponibilité de deux médicaments, des études sont réalisées chez des volontaires sains (afin de réduire la variabilité inter-individuelle), en deux temps(2). La méthodologie est toujours la même pour ce type d'études, réalisées en essais croisés. Dans un premier temps, le princeps sera administré à un premier groupe tandis que le générique sera administré à un deuxième groupe de volontaires. Les concentrations sanguines en principe actif dans l'organisme seront mesurées. Dans un deuxième temps, on inverse le principe actif et le générique entre les deux groupes. Le premier groupe se verra administrer le princeps tandis que le deuxième groupe aura le générique. On répète les mesures des concentrations à l'issue de cette période puis on compare les résultats.

Il est important de préciser qu'un délai entre les deux périodes doit être respecté, afin que l'élimination des substances administrées en tout premier lieu soit totale, sans quoi les concentrations résiduelles pourraient interférer avec les mesures des concentrations relevées sur la deuxième période.

Ces mesures des concentrations sanguines permettent d'établir des courbes de concentrations, à partir desquelles seront calculés deux variables. L'AUC (« *Area Under Curve* » ou aire sous la courbe) et la C_{max} (Concentration maximale) :

- L'AUC permet d'estimer la mesure d'exposition à un médicament (mesure de la quantité et du temps passé d'un médicament dans l'organisme)
- La C_{max} , qui correspond à la concentration maximale du médicament dans la circulation sanguine

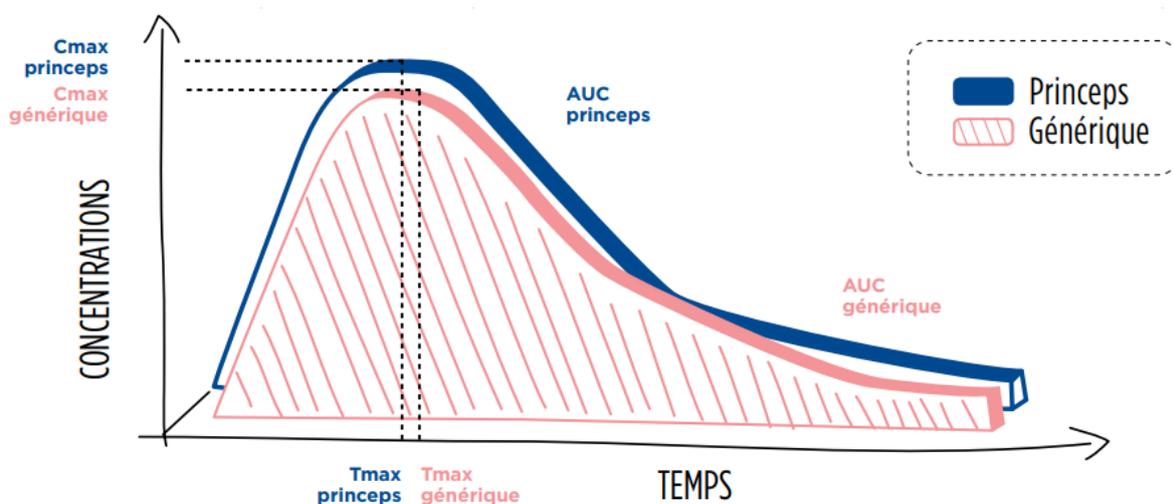


Figure 4. Comparaison statistique des courbes de concentration en fonction du temps

En pratique, la comparaison statistique des moyennes de ces deux paramètres permet d'obtenir un intervalle de confiance. Selon les normes européennes définies par l'EMA, les paramètres cinétiques d'un médicament doivent être compris entre 80 et 125% pour que celui-ci soit considéré comme un générique(3). Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire, les médicaments pour lesquels la concentration efficace est proche de la concentration toxique, cet intervalle de confiance doit être compris entre 90 et 110%.

Ainsi, même si le médicament générique n'est pas forcément une copie conforme, identique au princeps en tout point, de par sa composition (excipients différents, etc.) ou sa forme (gélules et comprimés), ces études permettent d'attester des mêmes caractéristiques thérapeutiques que le princeps. La démonstration de la bioéquivalence entre un médicament générique et son médicament de référence conditionne l'octroi de l'AMM du médicament générique. La démonstration de la bioéquivalence permet aux médicaments génériques de bénéficier d'un dossier d'AMM allégé, dans la mesure où il s'appuie sur les données acquises sur le médicament de référence, dont l'efficacité et la sécurité sont éprouvés depuis plusieurs années.

2. Définition du médicament hybride

a. Droit européen

i) Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

La directive 2001/83, également appelée code communautaire relatif aux médicaments à usage humain², comportait dans sa rédaction initiale, dans le chapitre relatif aux autorisations de mise sur le marché (AMM), un article 10 qui prévoyait dans son paragraphe 1 des dérogations au principe selon lequel « les résultats des essais physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques, toxicologiques et pharmacologiques, et cliniques doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché ».

Parmi ces dérogations figurait au point 1.a) iii) le cas des médicaments essentiellement similaires à un médicament autorisé depuis au moins six ou 10 ans* dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande. Néanmoins, deux précisions étaient apportées :

² Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001

- « dans le cas où le médicament est destiné à un usage thérapeutique différent ou doit être administré par des voies différentes ou sous un dosage différent, par rapport aux autres médicaments commercialisés, les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques et/ou cliniques appropriés doivent être fournis » ;
- L'annexe 1 de la directive mentionnait « l'évaluation de la biodisponibilité sera entreprise si cela s'avère nécessaire pour démontrer la bioéquivalence pour les médicaments visés à l'article 10, paragraphe 1, point a). »

➔ La notion de médicament essentiellement similaire figure donc dès 2001 dans le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, alors que la notion de médicament générique n'y figure pas. Le médicament essentiellement similaire se caractérise par :

- Une commercialisation à l'issue de la période de protection du médicament de référence,
- Une dispense des données pré cliniques et cliniques sauf en cas de différence d'indication ou de voie ou de dosage avec le médicament de référence.

ii) [Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004](#)

Cette directive 2004/27 vient remplacer l'article 10 de la directive 2001/83. Désormais, « le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques s'il peut démontrer que le médicament est un générique d'un médicament de référence... »³.

Cet article est complété par les dispositions suivantes (paragraphe 3) :

« Lorsque le médicament ne répond pas à la définition du médicament générique (...), ou lorsque la bioéquivalence ne peut être démontrée au moyen d'études de biodisponibilité ou en cas de changements 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 ».

➔ La directive européenne 2004/27/CE du 31 avril 2004 subdivise la catégorie antérieure des médicaments essentiellement similaires en deux sous catégories :

- Les médicaments génériques,

³ Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004

- Les médicaments « ne répondant pas à la définition du générique », dont le dossier de demande d'AMM nécessitera, comme pour le princeps, des résultats d'études précliniques et cliniques.

b. Droit français

L'article L5121-1 CSP définit les spécialités hybrides d'une spécialité de référence, 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 »⁴.

Cette définition a été ajoutée à l'article L5121-1 du code de la santé publique par l'article 66 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2019⁵.

Néanmoins, le premier avis de la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé en ce qui concerne l'inscription d'un médicament hybride sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités a été publié le 22 janvier 2014. Il s'agit du PHEBURANE® (phénylbutyrate de sodium), médicament indiqué « comme traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours des désordres du cycle de l'urée ». La spécialité de référence en est l'AMMONAPS®, dont AMM européenne date de décembre 1999. L'AMM du PHEBURANE® a été octroyée en juillet 2013, selon une procédure centralisée, mais l'utilisation de cette spécialité en milieu hospitalier remonte à 2012, dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte. Malgré cela, ce n'est qu'en décembre 2018, avec la parution de la LFSS pour 2019, que les médicaments hybrides seront spécifiquement désignés.

3. Définition du médicament biologique similaire

Pour comprendre la définition d'un médicament biosimilaire, il est important de rappeler celle d'un médicament biologique. L'article L5121-1 du CSP définit un médicament biologique comme « *tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source*

⁴ Article L.5121-1 du Code de la Santé Publique

⁵ LOI n°2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la Sécurité Sociale pour 2019

biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle ». Parmi ceux-ci, on peut citer des facteurs de croissances hématopoïétiques (filgrastim, pegfilgrastim, ...), des hormones sexuelles (follitropine alfa), les insulines, les anticorps monoclonaux produits par génie génétique, qu'ils soient recombinants ou non (infliximab, rituximab, trastuzumab, ...) ou encore certains anticoagulants (enoxaparine, tinzaparine, ...).

Les médicaments biosimilaires, quant à eux, ont réellement fait leur apparition sur le marché en 2006, avec l'approbation de l'OMNITROPE®, dont le médicament biologique de référence est le GENOTONORM® (hormone de croissance recombinante). Un médicament biosimilaire est défini dans l'article L5121-1 du code de la santé publique comme « *un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence, mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire* ».

Un médicament biologique ne peut être qualifié de médicament biologique de référence que si son autorisation a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation.

B. REGLES APPLICABLES

1. Mise sur le marché

Dans tous les cas, en vue d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché, les spécialités hybrides, génériques ou biosimilaires doivent répondre aux mêmes exigences que n'importe quel médicament et doivent démontrer leur **qualité** (propriétés physico-chimiques et biologiques), leur **efficacité** (essais cliniques) et leur **sécurité** (propriétés pharmacodynamiques et toxicologiques).

D'un point de vue pratique, la constitution du dossier d'AMM pour une spécialité doit être réalisée au format **CTD** (*Common Technical Document*), décrit dans l'annexe de la **directive européenne 2001/83/EC**⁶. Ce format est commun aux états membres de l'Union Européenne, mais est aussi utilisé aux Etats-Unis et au Japon. Emis par l'*International Council of Harmonization*, la soumission d'une demande d'AMM doit obligatoirement respecter le format CTD. Ce dossier regroupe l'ensemble des données réglementaires, expérimentales et analytiques prouvant la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament proposé. Il se décompose en cinq modules :

- Module I : regroupe les données administratives et les propositions relatives à l'information du produit. Ce module ne fait pas parti du CTD est diffère selon le pays où la demande d'AMM est déposée. On y retrouve notamment le formulaire de demande d'AMM, l'information produit (Résumé Caractéristique du Produit, notice, étiquetage, maquettes) mais aussi une évaluation du risque environnemental, et un Plan de Gestion des Risques si la spécialité contient une substance active nouvelle ou si des changements significatifs interviennent après la commercialisation de la spécialité.
- Module II : résume les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques ainsi que les données non-cliniques et cliniques. Le but du module II est de permettre une évaluation critique de la qualité du médicament et des essais réalisés sur l'animal et sur l'Homme, et de mettre en évidence toutes les données pertinentes pour l'évaluation du dossier.
- Module III : composé de deux-sous parties, il décrit précisément les informations relatives à la substance active et au produit fini. On y retrouve notamment les données des fabrication (description du procédé, contrôles en cours, contrôles des matières premières), les méthodes et données analytiques concernant la substance active/le produit fini, la caractérisation des impuretés pouvant être retrouvée durant la synthèse de la substance active, les études de stabilité, le contrôle des excipients du produit fini.
- Module IV : contient les informations relatives aux données non-cliniques, c'est-à-dire les informations recueillies lors d'un usage du médicament chez l'animal. Ce module

⁶ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001

se présente sous la forme d'un rapport d'études pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques.

- Module V : contient les informations relatives aux données cliniques, c'est-à-dire aux informations recueillies lors d'un usage du médicament chez l'Homme. On y retrouve les rapports des études cliniques (description des études de pharmacodynamie, pharmacocinétiques, efficacité, sécurité, études biopharmaceutiques) mais aussi les données post-commercialisation et les données de pharmacovigilance.
 - La phase I permet d'établir un profil de tolérance du médicament et de renseigner les effets indésirables observés. Les données récoltées lors de cette première étape chez l'Homme permettront aussi d'analyser la pharmacocinétique de la spécialité hybride.
 - Les études de phase II ont pour objectif de confirmer l'activité pharmacologique du médicament à la dose recommandée via les études de phase I. Elles incluent généralement un nombre limité de malades (moins d'une centaine) et font l'objet d'études comparatives face à un placebo ou à une autre spécialité de même indication.
 - Les études de phase III, enfin, incluent plusieurs centaines de patients et permettent d'évaluer le rapport bénéfice-risque du médicament. Celles-ci peuvent durer de 4 à 5 ans et permettront la finalisation du dossier de RCP, utilisé lors de la demande d'AMM.
 - Les études de phase IV, dites de « post-commercialisation », permettront d'étoffer les RCP grâce aux dispositifs de pharmacovigilance mis en place sur le territoire : déclaration d'effets indésirables, précision des conditions d'utilisation chez certaines catégories de patients spécifiques, ...

Ce CTD est obligatoire, quel que soit le type de procédure, qu'il s'agisse d'une nouvelle substance active, d'un médicament générique, d'un médicament biosimilaire ou encore d'un médicament hybride ou « essentiellement similaire ». Il existe cependant quelques différences dans le contenu des modules.

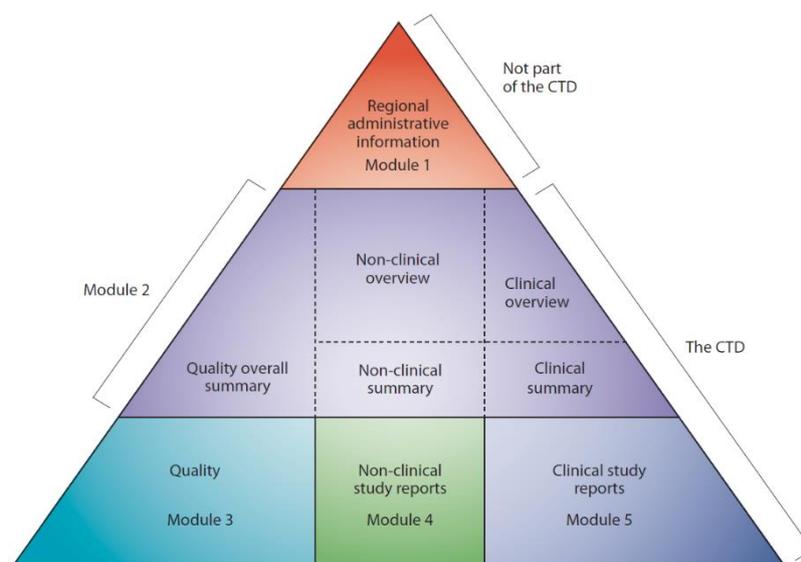


Figure 5. CTD (Common Technical Document)

Pour une spécialité générique ou hybride⁷ ou biosimilaire⁸, l'AMM peut être délivrée avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle qui s'attachent à la spécialité de référence concernée. Le demandeur de cette autorisation informe le titulaire de ces droits concomitamment au dépôt de la demande. Préalablement à cette commercialisation, le titulaire de l'AMM des spécialités génériques ou biosimilaires informe le directeur général de l'ANSM des indications, formes pharmaceutiques et dosages de la spécialité de référence pour lesquels les droits de propriété intellectuelle n'ont pas expiré. Aux seules fins d'en garantir la publicité, le directeur général de l'ANSM tient disponible au public la liste des titres de propriété intellectuelle attachés à une spécialité de référence si le titulaire de l'AMM de cette spécialité la lui a communiquée à cet effet.

a. Médicaments génériques et hybrides

La demande d'AMM d'un médicament générique ou hybride nécessite de se référer à ce que l'on appelle un « médicament de référence ». L'article 10 de la Directive européenne

⁷ Article L.5121-10 du Code de la Santé Publique

⁸ Article L.5121-10-2 du Code de la Santé Publique

2004/27/CE du 31 mars 2004 précise qu'un médicament de référence doit avoir obtenu une autorisation d'AMM par l'un des états-membres de l'UE ou par la Commission Européenne (en cas de procédure centralisée), sur la base d'un dossier AMM complet avec la soumission de données de qualité, des données précliniques et cliniques, conformément aux dispositions prévues dans l'article 10 de la directive européenne énoncé ci-dessus. Le médicament de référence doit être identifié dans le dossier de demande d'AMM selon les critères suivants(4) :

- Médicament de référence permettant de démontrer que la période de protection des données est échue. Ce médicament de référence identifié pour le calcul de l'échéance de la protection des données, peut présenter un dosage différent, une forme pharmaceutique différente, une voie d'administration différente ou une présentation différente par rapport au médicament hybride ;
- Médicament de référence auquel le dossier du générique / hybride se réfère. Les informations de ce médicament de référence (nom du produit, dosage, forme pharmaceutique, entre autres) servent de base pour celles revendiquées pour le générique / hybride. Ce médicament de référence peut avoir été autorisé par une procédure séparée et sous un nom différent de celui du médicament de référence utilisé pour le calcul de l'expiration de la période de protection des données ;
- Médicament utilisé comme référence dans les études de bioéquivalence le cas échéant.

Dans certains cas, ces 3 médicaments de référence sont identiques ; dans d'autres cas ils sont différents. Ainsi, par exemple, les médicaments de référence identifiés pour la spécialité hybride BREAKYL® sont :

- médicament de référence permettant de démontrer que la période de protection des données est échue : ACTIQ®
- médicament de référence auquel le dossier du générique / hybride se réfère : EFFENTORA®
- médicament utilisé comme référence dans les études de bioéquivalence le cas échéant : ACTIQ®.

En matière de procédure d'obtention de l'AMM pour les médicaments génériques et hybrides(4) :

- Les génériques et hybrides d'un médicament autorisé par procédure centralisée sont automatiquement éligibles à une procédure centralisée
- Les génériques et hybrides d'un médicament autorisé par procédure nationale / décentralisée ou reconnaissance mutuelle peuvent sur demande être autorisés à passer en procédure centralisée, si le demandeur montre :
 - o Que le médicament concerné constitue une innovation thérapeutique, scientifique ou technique significative,
 - o Que l'octroi d'une AMM centralisée présente un intérêt pour les patients à l'échelle de l'UE.

Les titulaires d'AMM sont autorisés à exclure du RCP des médicaments génériques / hybrides les présentations / indications du médicament de référence qui sont toujours couvertes par un brevet, ainsi que les informations du RCP en lien avec ces indications (posologie, modalités d'administration, propriétés pharmacodynamiques...)

i) Spécificités des médicaments génériques

Dans le cas d'un médicament générique, la demande d'AMM est simplifiée. Le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques ou toxicologiques, ni ceux des essais précliniques et cliniques. Seules sont requises les données pharmaceutiques correspondant à la qualité des matières premières et au processus de fabrication. Il est cependant obligatoire de démontrer la bioéquivalence du générique par rapport au médicament de référence via des études de bioéquivalence (paramètres d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination des molécules actives ainsi que des métabolites). Le dossier de demande d'AMM se retrouve donc allégé, ce qui permet un raccourcissement des démarches et une mise sur le marché plus rapide.

ii) Spécificités des médicaments hybrides

Les médicaments hybrides ne sont pas des copies parfaites comme peuvent l'être les génériques. Cependant, la demande d'AMM se base sur les études déjà menées sur le médicament de référence, point partagé avec les médicaments génériques. Les modalités de demande de dossier sont donc à mi-chemin entre celui pour une spécialité de référence, et celui pour une spécialité générique. Les procédures sont allégées, pour les hybrides dont la nature des différences avec le médicament de référence est considérée comme peu

complexe. Certains médicaments hybrides, cependant, voient leur dossier d'AMM intégrer certaines données complémentaires dès lors que les différences entre le médicament de référence et le médicament hybride sont susceptibles d'impacter la sécurité vis-à-vis du patient. Les données relatives aux études précliniques et cliniques doivent donc être fournies par l'industriel dans ce cas-là.

b. Médicaments biologiques similaires

De telles spécialités, issues de procédés biotechnologiques, impliquent l'utilisation de systèmes cellulaires sophistiqués et sont soumises à des exigences strictes, imposées par l'EMA :

- Les fabricants de tels médicaments ont l'obligation d'être en possession d'une autorisation de fabrication
- Ils doivent respecter les **Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)**, pour lesquelles certaines exigences ont dû être adaptées au vu de la nature particulière des procédés employés, comme par exemple l'utilisation de techniques aseptiques adéquates, les conditions de stockage des composés entrant dans la fabrication de ces médicaments, la réfrigération ou encore le transport des matières. Les autorités nationales réglementaires de l'UE ont entre autres pour mission de veiller au respect de ces BPF et effectuent régulièrement des contrôles sur les lieux de production.
- Enfin, si certaines des étapes de fabrication se déroulent en dehors de l'UE, les fabricants, importateurs et distributeurs ont l'obligation de respecter les mêmes exigences que celles valables dans l'UE

Le dossier de demande d'Autorisation de **Mise sur le Marché (AMM)** d'un médicament biologique similaire comprendra donc :

- Les données documentant la qualité pharmaceutique du produit, conformément au Module 3 du CTD ; les attributs du candidat biosimilaire seront comparés extensivement à ceux du médicament de référence, afin d'étudier les éventuelles différences en termes de structure moléculaire, de propriétés physico-chimiques ou biologiques qui pourraient exister compte tenu d'un procédé de production non rigoureusement identique à celui du médicament de référence ;

- Les éléments comparatifs du profil de sécurité et toxicologique du médicament candidat biosimilaire. Ce profil sera comparé à celui du médicament de référence, à l'aide d'études *in vitro* et *in vivo*, sur les principaux marqueurs et critères d'activité (notamment propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques). Ces éléments de comparaison n'ont pas pour but d'établir le profil sécurité du médicament, mais d'identifier d'éventuelles différences de profil pharmacologiques qui pourraient avoir un impact sur l'efficacité clinique ;
- Réalisation d'études précliniques comparatives démontrant la comparabilité entre le médicament de référence et le biosimilaire, et d'études cliniques de phase III démontrant l'équivalence thérapeutique, dans le respect des lignes directrices établies par l'EMA. La comparabilité thérapeutique démontrée dans une indication peut être extrapolée aux autres indications en application des lignes directrices établies par l'EMA.

2. Évaluation en vue de la prise en charge par l'Assurance maladie

Les conditions de prise en charge d'une spécialité pharmaceutique dispensée en officine, pour un assuré social sont⁹ :

- Ordonnance rédigée par un prescripteur dûment habilité
- Spécialité inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux
- Indication thérapeutique incluse dans les indications ouvrant droit à prise en charge

Les conditions de prise en charge d'une spécialité pharmaceutique dans une collectivité publique sont les suivantes¹⁰ : l'achat, la fourniture, la prise en charge et l'utilisation par les collectivités publiques des spécialités pharmaceutiques sont limités aux produits agréés à l'usage des collectivités.

L'inscription sur l'une ou l'autre de ces listes limitatives (liste des médicaments remboursables et liste des médicaments agréés aux collectivités) s'effectue au vu de l'appréciation de son service médical rendu, indication par indication¹¹. L'évaluation du SMR prend en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique,

⁹ Article L.162-16 du Code de la Sécurité Sociale

¹⁰ Article L.5123-2 du Code de la Santé Publique

¹¹ Article R.163-3 du Code de la Sécurité Sociale

notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le cas échéant, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux le cas échéant, et son intérêt pour la santé publique. Le CSS prévoit que les médicaments dont le service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ne peuvent pas être inscrits sur les listes limitatives.

Concernant l'évaluation en vue du remboursement des médicaments génériques et biosimilaires, le CSS prévoit les dispositions suivantes¹² :

- Sauf lorsque la spécialité de référence n'est pas remboursable ou rétrocédable ou agréée aux collectivités, les spécialités génériques appartenant aux mêmes groupes génériques sont considérées comme remplissant la même condition de service médical rendu ;
- Sauf lorsque la spécialité biologique de référence n'est pas remboursable ou rétrocédable ou agréée aux collectivités, les médicaments biologiques similaires sont considérés comme remplissant la même condition de service médical rendu.
- L'avis de la commission de la transparence n'est pas requis pour :
 - Les spécialités génériques, lorsque les spécialités de référence correspondantes figurent sur la liste des médicaments remboursables, ou rétrocédables, ou agréés aux collectivités
 - Les médicaments biologiques similaires, lorsque les spécialités biologiques de référence figurent sur la liste des médicaments remboursables, ou rétrocédables, ou agréés aux collectivités ;

3. [Fixation du prix](#)

Le CSS prévoit que la fixation du prix des médicaments remboursables tient compte principalement¹³ :

- De l'amélioration du service médical rendu par le médicament (ASMR), qui définit la valeur ajoutée du médicament par rapport aux produits déjà présents sur le marché, en termes d'amélioration d'efficacité ou de réduction des effets indésirables. Les spécialités ne présentant pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR) ni

¹² Article R.163-4 du Code de la Sécurité Sociale

¹³ Article L.162-16-4 du Code de la Sécurité Sociale

économie dans le coût du traitement médicamenteux¹⁴ ne peuvent être inscrites sur les listes des médicaments pris en charge par l'Assurance maladie ;

- Le cas échéant des résultats de l'évaluation médico-économique,
- Des prix des médicaments à même visée thérapeutique,
- Des volumes de vente prévus ou constatés
- Ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.

Elle peut également tenir compte de la sécurité d'approvisionnement du marché français que garantit l'implantation des sites de production.

Le prix des médicaments remboursables est fixé par convention entre l'entreprise exploitant le médicament et le Comité économique des produits de santé, ou, à défaut, par décision du comité, sauf opposition conjointe des ministres concernés qui arrêtent dans ce cas le prix dans un délai de quinze jours après la décision du comité. Le cadre de ces conventions signées entre chaque entreprise et le CEPS est fixé par un accord conclu entre le CEPS et un ou plusieurs syndicats représentatifs des entreprises concernées¹⁵.

La version en vigueur de cet accord cadre(5) prévoit des dispositions spécifiques pour les médicaments génériques, biosimilaires et hybrides, présentées dans les paragraphes suivants.

a. Médicaments génériques

Pour les médicaments inscrits au répertoire des groupes génériques, lors de la commercialisation, le CEPS fixe un taux de décote de 60% par rapport au prix de la spécialité de référence. De même, la spécialité de référence subit une baisse de 20% de son prix fabricant hors taxe précédent (PFHT). Depuis 2003, certains groupes génériques peuvent faire l'objet d'un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR), qui constitue une base de remboursement applicable à l'ensemble du groupe générique. Si au terme des périodes de commercialisation mentionnées dans le tableau, le taux de pénétration du groupe générique n'a pas atteint le seuil indiqué, un tarif forfaitaire de responsabilité sera appliqué aux groupes génériques concernés, afin de garantir l'économie de la différence du prix entre le princeps et le groupe générique, qui sera donc à la charge du patient.

¹⁴ Article R.163.5 du Code de la Sécurité Sociale

¹⁵ Article L162-17-4 - Code de la sécurité sociale

Période de commercialisation	Taux de pénétration (en volume)
12 mois	60%
18 mois	65%
24 mois	70%

Tableau 1. Taux de pénétration attendus par période de commercialisation

Pour toutes les spécialités génériques, si aucun TFR n'est appliqué au moins 18 mois après la commercialisation, une baisse des prix sera proposée, avec en moyenne une décote de 12,5% sur le princeps, et de 7% sur le groupe générique associé.

Au sein d'un groupe générique, plusieurs dispositifs de convergence des prix sont prévus dans l'accord cadre :

- Au sein d'une classe thérapeutique fortement génériquée, et ayant un niveau de service médical homogène : convergence des prix des princeps entre eux et des génériques entre eux ;
- Après 5 ans de commercialisation effective des génériques, réduction de l'écart de prix entre spécialités de référence et génériques.

Enfin, pour les médicaments en sus et les médicaments rétrocédables, une décote de 40% est fixée pour le princeps et son générique, et ce afin de respecter une équité concurrentielle entre princeps et générique au regard des appels d'offres hospitaliers.

b. Médicaments hybrides

A ce jour, aucune doctrine relative à la fixation du prix des médicaments hybrides n'a été fixée par le CEPS ; l'accord-cadre du 5 mars 2021(5) mentionne que « les règles de fixation et régulation du prix des médicaments hybrides et de leurs médicaments de référence seront inscrites par avenant en annexe au présent accord cadre ». Le rapport d'activité 2022 du CEPS(6) précise que l'avenant « est prévu dès lors que la substitution par le pharmacien d'officine deviendra effective ».

Néanmoins, les informations suivantes sont disponibles dans les rapports d'activité du CEPS :

- Le rapport d'activité du CEPS datant de 2019(7) précise que « le Comité a été amené à traiter plusieurs demandes de prix en 2020 pour des spécialités hybrides, pour lesquelles il a adopté une approche constante d'une décote de 30 % par rapport au prix net du médicament de référence ». Le même rapport d'activité précise que

l'ampleur de cette décote peut être minorée lorsque la spécialité de référence est soumise à la concurrence de génériques depuis plusieurs années ;

- Le rapport d'activité 2022 mentionne également le principe d'une décote de 30% par rapport au prix net du médicament de référence. Il prévoit également que ce niveau de décote sera revu à la hausse dès lors qu'une substitution sera possible ou en cas d'arrivée de génériques de la même spécialité de référence.

c. Médicaments biologiques similaires

En ville, le PFHT du médicament biosimilaire est fixé avec une décote initiale de 40% par rapport au prix du médicament de référence, tandis que le PFHT du médicament de référence subit une décote initiale de 20% par rapport à son PFHT précédent. Pour les marchés hospitaliers, ce taux de décote est de 30% et est identique pour le médicament de référence et son biosimilaire.

La régulation des prix des médicaments biosimilaires pour le marché de ville dépend de la part de marché du médicament biologique de référence et suivent un calendrier précis (24 mois puis 18 mois)(6). Les décotes sont appliquées progressivement en visant une convergence des prix. Les décotes appliquées se font selon les seuils suivants(5) :

<i>Taux de part de marché du biologique de référence</i>	<i>Taux de décote du biologique de référence</i>	<i>Taux de décote du biologique similaire</i>
0% - 40%	5%	15%
40% - 60%	10%	10%
60% - 100%	15%	5%

Tableau 2. Décote appliquée pour les médicaments biologiques de référence et leur biosimilaires selon le taux de part de marché du médicament de référence

A 60 mois, le CEPS peut procéder à une convergence des prix entre le médicament biologique de référence et le médicament biologique similaire.

Pour le marché hospitalier, des échéances de régulation des prix sont prévues à 24 mois et à 48 mois à compter de l'inscription du 1^{er} biosimilaire sur la liste rétrocession ou la liste en sus des prestations d'hospitalisation :

- décote minimale de 10%, qu'il s'agisse du médicament de référence ou de son biosimilaire. Celle-ci peut être majorée jusqu'à 30% en fonction des prix d'achats constatés par les établissements de santé.
- A 48 mois, si le prix d'achat constaté est inférieur ou égal à 50% du tarif, la décote de 30% peut être majorée.

4. Prescription – Dispensation

a. Notion de groupe générique – groupe hybride – groupe biosimilaire

i) Groupe générique

Un groupe générique est défini par l'article L5121-1 CSP comme « le regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont génériques »¹⁶.

Plusieurs cas particuliers sont identifiés dans le même article :

- La possibilité d'inscrire dans un groupe générique une spécialité ayant fait l'objet d'un dossier d'AMM complet (par opposition aux dossiers allégés qui caractérisent les médicaments génériques), mais :
 - Qui présente la même composition qualitative et quantitative en substance active et la même forme pharmaceutique qu'une spécialité de référence d'un groupe générique déjà existant,
 - Dont la bioéquivalence avec cette spécialité est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées
 - Qui relève d'une même AMM globale que la spécialité de référence du groupe générique existant, et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité.
- La possibilité, en l'absence de spécialité de référence, de constituer un groupe générique 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.
- La possibilité d'inscrire dans un groupe générique les spécialités qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la

¹⁶ Article L.5121-1 du Code de la Santé Publique

spécialité de référence, à condition que ces spécialités et la spécialité de référence appartiennent à la même catégorie de forme pharmaceutique à libération modifiée et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité ;

- La possibilité de constituer des groupes génériques de médicaments à base de plantes et de médicaments à base de substances minérales.

Les groupes génériques figurent dans le répertoire des groupes génériques, qui est placé sous la responsabilité de l'ANSM¹⁷. Le cas échéant, la décision d'inscription d'une spécialité générique au répertoire peut préciser que la substitution de la spécialité de référence par la spécialité générique peut entraîner un risque particulier pour la santé de certains patients.

Dans un délai d'un mois après l'octroi d'une AMM à une spécialité générique, le directeur général de l'ANSM informe le titulaire de l'AMM de la spécialité de référence, et procède à l'inscription de la spécialité générique au répertoire à l'issue d'un délai de 60 jours suivant cette information.

ii) Groupe hybride

Un groupe hybride est défini comme le regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont hybrides. Cette notion a été introduite dans le CSP par l'article 66 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2019¹⁸.

Le CSP¹⁹ prévoit qu'un arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale fixe la liste des classes de médicaments pouvant faire l'objet de groupes inscrits sur ce registre.

Cet arrêté a été publié le 12 avril 2022 ; il prévoit que les médicaments relevant des classes ATC (Anatomique, thérapeutique et chimique, classification reconnue par l'Organisation mondiale de la santé, OMS) suivantes peuvent faire l'objet d'un groupe inscrit au registre des groupes hybrides :

¹⁷ Article R.5121-5 du Code de la Santé Publique

¹⁸ LOI N° 2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la Sécurité Sociale pour 2019

¹⁹ Article L.5121-10 du Code de la Santé Publique

Classe ATC	Désignation
R03A	Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires Adrénérgiques en inhalation.
R03B	Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires Autres médicaments en inhalation pour les maladies obstructives des voies respiratoires.

Le décret du 19 novembre 2019²⁰ a précisé les modalités d'inscription au registre des hybrides. Avant toute inscription au registre des médicaments hybrides, les spécialités doivent être identifiées par une décision du directeur général de l'ANSM, en mentionnant la spécialité de référence. Cette décision est notifiée dans un délai d'un mois au titulaire de l'AMM du médicament de référence. A l'issue d'un délai de 30 jours suivant cette information, le directeur général de l'ANSM procède à l'inscription du médicament sur le registre des groupes hybrides²¹. Cette décision ne peut intervenir que pour les classes de médicaments pouvant faire l'objet de groupes hybrides.

Une spécialité autorisée sur la base d'un dossier d'AMM complet peut également être inscrite dans un groupe hybride déjà existant, après information du titulaire de l'AMM, et jusqu'à ce qu'une AMM soit délivrée pour une spécialité hybride de cette spécialité « de référence »²².

Le registre des groupes hybrides précise pour chaque groupe la substance active désignée par sa dénomination commune internationale (DCI), et, 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 notamment en matière de posologie* »²³. Ce registre rappelle aussi les situations médicales dans lesquelles la substitution eut être effectuée par le pharmacien.

Enfin, l'article R.5121-9-9 CSP mentionne la possibilité pour une spécialité de référence d'appartenir à la fois à un groupe générique, et à un groupe hybride.

²⁰ Décret n° 2019-1192 du 19 novembre 2019 relatif au répertoire des génériques, au registre des groupes hybrides et à la suppression du fonds de lutte contre le tabac

²¹ Article R.5121-9-5 du Code de la Santé Publique

²² Article R.5121-9-6 du Code de la Santé Publique

²³ Article R5121-9-7 du Code de la Santé Publique

La radiation peut intervenir dans plusieurs circonstances²⁴ :

- Si des classes de médicaments sont radiées de la liste des classes pouvant faire l'objet de groupes hybrides ;
- Si une spécialité hybride voit son AMM supprimée,
- Lorsque l'AMM est suspendue, l'inscription au registre des groupes hybrides est elle aussi suspendue pour la période de suspension d'AMM stipulée.

Le registre des médicaments hybrides a été mis à disposition le 22/04/2024 par une décision de la directrice générale de l'ANSM(8). Ce registre est structuré de la façon suivante :

- Préambule : recommandations pour l'utilisation du registre des groupes hybrides
- Annexe 1 : groupes hybrides créés, précisant pour chacun :
 - La dénomination commune, la voie d'administration, le nom du groupe hybride et de la spécialité de référence
 - Un tableau récapitulatif de l'ensemble des médicaments du groupe, identifiant le médicament de référence (R) et ses hybrides (H) et précisant pour chacun :
 - Le nom de spécialité et du laboratoire
 - La nature des différences constatées pour les hybrides (dosage, forme, voie)
 - Les excipients à effet notoire
 - Les situations médicales dans lesquelles la substitution peut être effectuée.

Notons que pour les 9 groupes créés en avril 2024 :

- aucune différence de dosage / forme / voie n'est identifiée
- la substitution peut être effectuée dans toutes les situations médicales.

iii) Groupe biosimilaire

Un groupe biologique similaire est défini comme « le regroupement d'un médicament biologique de référence et de ses médicaments biologiques similaires »²⁵. Ils sont regroupés au sein de la liste de référence des groupes biologiques similaires établie par l'ANSM.

²⁴ Article R5121-9-5 du Code de la Santé Publique

²⁵ Article R.5121-1 du Code de la Santé Publique

Cette liste de référence présente les groupes biologiques similaires, classés par DCI. La liste précise pour chacun des médicaments : son nom, son dosage, sa forme pharmaceutique, le nom du titulaire de l'AMM et le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant le médicament, les indications thérapeutiques, la posologie, et les excipients à effets notoires si la spécialité en contient²⁶.

Lorsqu'un médicament biologique similaire obtient une AMM, le directeur général de l'ANSM l'identifie comme médicament biologique similaire par une décision mentionnant le médicament de référence, et informe dans un délai d'un mois le titulaire de l'AMM de la spécialité de référence. A l'issue d'un délai de 60 jours, il procède à l'inscription du biosimilaire sur le registre des biosimilaires²⁷.

Notons que le législateur a retenu trois termes différents pour dénommer la liste des groupes génériques / hybrides / biosimilaires, termes qui sont repris sur le site de l'ANSM :

- répertoire des groupes génériques
- registre des groupes hybride
- liste de référence des groupes biosimilaires

b. Droit de substitution

i) Génériques et hybrides

Le CSP autorise la délivrance d'une spécialité autre que la spécialité prescrite, « par substitution à la spécialité prescrite » dans les conditions suivantes²⁸ :

- délivrance d'une spécialité appartenant au même groupe générique ou du même groupe hybride que la spécialité prescrite
- le prescripteur n'a pas exclu cette possibilité par une mention expresse et justifiée portée sur l'ordonnance, et pour les médicaments hybrides, la situation médicale correspond à une situation dans laquelle la substitution peut être effectuée par le pharmacien au sein d'un groupe hybride ;

²⁶ Article R.5121-9-1 du Code de la Santé Publique

²⁷ Article R.5121-9-2 du Code de la Santé Publique

²⁸ Article L.5125-23 du Code de la Santé Publique

- pour les spécialités remboursables en ville ou rétrocédables, cette substitution s'effectue dans les conditions prévues à l'article L. 162-16 du même code : le pharmacien propose au patient par substitution, une spécialité dont la base de remboursement n'excède pas la plus chère en vigueur pour les spécialités génériques ou hybrides appartenant au groupe générique ou hybride concerné²⁹.
- lorsque le pharmacien délivre par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique ou du même groupe hybride, il doit inscrire le nom de la spécialité qu'il a délivrée. Il en est de même lorsque le pharmacien délivre une spécialité au vu d'une prescription libellée en dénomination commune.

Pour les médicaments génériques, les situations d'exclusion de la substitution sont les suivantes :

- **Première situation** : prescription de médicaments à marge thérapeutique étroite pour assurer la stabilité de la dispensation, lorsque les patients sont effectivement stabilisés avec un médicament, et à l'exclusion des phases d'adaptation du traitement → mention sur l'ordonnance "non substituable (MTE)".
 - Le pharmacien peut également faire usage de cette justification ; il en fait mention sur l'ordonnance, sous forme manuscrite, le cas échéant pour chaque médicament prescrit et informe le prescripteur de cette absence de substitution. La mention à reporter sur l'ordonnance est la suivante : “ non substituable (MTE-PH) ” ;
 - La liste des principes actifs pouvant faire l'objet des mentions MTE ou MTE-PH est la suivante : lamotrigine, pregabaline, zonisamide, lévétiracétam, topiramate, valproate de sodium, lévothyroxine, mycophénolate mofétil, buprénorphine, azathioprine, ciclosporine, évérolimus, mycophénolate sodique, Lacosamide, oxcarbazépine.
- **Deuxième situation** : prescription chez l'enfant de moins de six ans, lorsqu'aucun médicament générique n'a une forme galénique adaptée et que le médicament de référence disponible permet cette administration → mention sur l'ordonnance "non substituable (EFG)"

²⁹ Article R.163-3 du Code de la Sécurité Sociale

- **Troisième situation** : prescription pour un patient présentant une contre-indication formelle et démontrée à un excipient à effet notoire présent dans tous les médicaments génériques disponibles, lorsque le médicament de référence correspondant ne comporte pas cet excipient → → mention sur l'ordonnance "non substituable (CIF)"

Pour les médicaments hybrides, les situations d'exclusion de la substitution sont les suivantes³⁰ :

- 1° Prescription chez l'enfant de moins de six ans, lorsqu'aucune spécialité du même groupe hybride inscrits au registre des groupes hybrides n'a une forme galénique adaptée et que la spécialité de référence disponible permet cette administration → mention non substituable (EFG)
- 2° Prescription pour un patient présentant une contre-indication formelle et démontrée à un excipient à effet notoire présent dans toutes les spécialités disponibles du même groupe hybride inscrits au registre des groupes hybrides lorsque la spécialité de référence correspondante ne comporte pas cet excipient → mention non substituable (CIF)

Concernant la substitution au sein d'un groupe hybride, il est également prévu que les situations médicales dans lesquelles cette substitution est autorisée soient précisées, après avis de l'ANSM, par arrêté. Pour les deux classes thérapeutiques pouvant faire l'objet de groupes hybrides, ces situations ont été définies comme « toute situation médicale »³¹ :

Classe ATC (Anatomique, thérapeutique et chimique, classification reconnue par l'Organisation mondiale de la santé, OMS)	Situations médicales dans lesquelles la substitution peut être effectuée par le pharmacien
R03A	Toute situation médicale
R03B	Toute situation médicale

Les répertoires des médicaments génériques et hybride précisent la liste des excipients à effet notoire et préconisent la conduite à tenir suivante :

³⁰ Arrêté du 31 janvier 2023 précisant, en application de l'article L. 5125-23 du code de la santé publique, les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe hybride

³¹ Arrêté du 31 janvier 2023 précisant, en application de l'article L. 5125-23 du code de la santé publique, les situations médicales dans lesquelles la substitution peut être effectuée par le pharmacien au sein d'un groupe hybride

- pour la substitution d'une spécialité ne contenant pas d'excipient à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité dépourvue de tout excipient à effet notoire ;
- pour la substitution d'une spécialité contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité générique/substituable contenant le ou les même(s) excipient(s) à effet notoire ou une spécialité générique/substituable partiellement ou totalement dépourvue de ces excipients à effet notoire.

Cependant, la substitution par une spécialité générique/substituable contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire que ne présente pas la spécialité prescrite est possible, dès lors qu'il apparaît que l'utilisateur ne présente pas le risque de survenue d'effets liés à ces excipients à effet notoire.

ii) Biosimilaires

Le pharmacien peut délivrer, par substitution au médicament biologique prescrit, un médicament biologique similaire lorsque les conditions suivantes sont remplies³² :

- **Première condition** : le médicament biologique similaire délivré appartient au même groupe biologique similaire que le médicament biologique prescrit ;
- **Deuxième condition** : ce groupe biologique similaire figure sur une liste fixée par un arrêté pris après avis de l'ANSM, accompagnée le cas échéant de conditions de substitution et d'information du prescripteur et du patient à l'occasion de cette substitution, de nature à assurer la continuité du traitement avec le même médicament :

³² Article L.5125-23-2 du Code de la Santé Publique

- Un tel arrêté a été publié en 2022³³, autorisant la substitution au sein des groupes biologiques similaires du filgrastim et du pegfilgrastim :

ANNEXE

LISTE DES GROUPES BIOLOGIQUES SIMILAIRES POUVANT DONNER LIEU À LA DÉLIVRANCE PAR SUBSTITUTION AU MÉDICAMENT BIOLOGIQUE PRESCRIT D'UN MÉDICAMENT BIOLOGIQUE SIMILAIRE

	Groupe 1	Groupe 2
Dénomination commune du groupe biologique similaire	Filgrastim	Pegfilgrastim
Médicament biologique de référence	NEUPOGEN®	NEULASTA®
Médicament(s) biologique(s) similaire(s)	ACCOFIL® NIVESTIM® TEVAGRASTIM® ZARZIO®	CEGFILA® FULPHILA® NYVEPRIA® PELGRAZ® PELMEG® ZIENTENZO®

- A défaut d'inscription sur la liste deux ans après la publication de l'arrêté d'inscription sur la liste des médicaments remboursables du premier médicament biologique similaire, un arrêté autorise le pharmacien à délivrer par substitution au médicament biologique de référence un médicament biologique similaire appartenant à ce groupe, sauf avis contraire de l'ANSM publié avant la fin de cette période. L'avis de l'Agence peut comprendre, le cas échéant, des conditions de substitution et d'information et des mises en garde de nature à assurer la continuité du traitement en vue de la substitution par le pharmacien.
- **Troisième condition** : lorsqu'elles existent, les conditions mentionnées au 2° peuvent être respectées ;
- **Quatrième condition** : le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution par une mention expresse et justifiée portée sur l'ordonnance, tenant à la situation médicale du patient
- **Cinquième condition** : si le médicament prescrit est remboursable, cette substitution s'effectue dans les conditions suivantes :
 - Cette substitution ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à la dépense qu'aurait entraînée la délivrance du médicament biologique similaire le plus onéreux du même groupe.

³³ Arrêté du 12 avril 2022 fixant la liste des groupes biologiques similaires substituables par le pharmacien d'officine et les conditions de substitution et d'information du prescripteur et du patient telles que prévues au 2° de l'article L. 5125-23-2 du code de la santé publique

Lorsque le pharmacien délivre par substitution au médicament biologique prescrit un médicament biologique similaire du même groupe, il inscrit le nom du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance et informe le prescripteur et le patient de cette substitution.

5. Politiques incitatives

a. Ciblant l'offre de soins

En plus des mesures de régulation des prix des médicaments génériques, hybrides, biosimilaires et des médicaments de référence concernés, d'autres mesures incitatives ciblant l'offre de soin ont été mises en place, à destination des professionnels de santé libéraux et des établissements de santé.

i) Professionnels de santé libéraux

Les médecins libéraux sont incités financièrement à³⁴ :

- prescrire dans le répertoire des génériques : une rémunération sur objectif de santé publique (ROSP)(9) est conditionnée à l'atteinte de part de prescription dans le répertoire pour certaines classes thérapeutiques :
 - o Statines, antihypertenseurs et reste du répertoire pour les médecins traitants de l'adulte
 - o Statines et antihypertenseurs pour les cardiologues
- prescrire des médicaments biosimilaires :
 - o Une rémunération sur objectifs de santé publique est conditionnée à l'atteinte d'un taux de prescription de biosimilaires parmi les prescriptions d'insuline glargine pour les médecins traitants de l'adulte ;
 - o depuis le 1er janvier 2022³⁵, les médecins libéraux conventionnés bénéficient d'un dispositif d'intéressement à la prescription de médicaments biosimilaires. Ceci concerne 5 substances actives de source biologique (étanercept, adalimumab, follitropine alpha, énoxaparine et insuline asparte) et depuis juillet 2023, le ranibizumab. L'intéressement est basé sur le partage de

³⁴ Arrêté du 28 Avril 2023 Portant Approbation Du Règlement Arbitral Organisant Les Rapports Entre Les Médecins Libéraux et l'assurance Maladie

³⁵ Arrêté du 22 Septembre 2021 portant approbation de l'avenant n°9 à la Convention Nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'Assurance Maladie signée le 25 août 2016

l'économie générée par la prescription d'un médicament biosimilaire, en initiation de traitement ou en remplacement du médicament biologique de référence. Les médecins pourront ainsi percevoir 30 % de l'économie qu'ils auront permis de réaliser en 2022.

Les pharmaciens d'officine sont également incités financièrement à la dispensation de médicaments génériques :

- par l'égalisation des marges entre médicaments de référence et génériques depuis 1999 ;
- par une rémunération sur objectif de santé publique liée à l'atteinte d'objectifs de substitution et de stabilité de délivrance des médicaments génériques chez les patients de plus de 75 ans³⁶ :
 - Pénétration des médicaments génériques dans l'ensemble du répertoire des groupes génériques : taux supérieur ou égal à 85 % ;
 - Pénétration des médicaments génériques pour les molécules n'étant pas concernées par la base de remboursement alignée sur le générique le plus cher du groupe : taux de 100%
 - Stabilité de la délivrance pour les patients de 75 ans ou plus lors de la délivrance de médicaments génériques : 90% ou 95%
 - Taux de recours du motif urgence de substitution sur le répertoire des génériques : inférieur au taux constaté en 2019 dans l'officine concernée.

ii) Etablissements de santé

Enfin, concernant les établissements de santé, entre 2018 et 2022, une expérimentation « article 51 » a permis aux établissements sélectionnés de bénéficier d'une incitation financière à hauteur de 30% de l'économie générée en ville par la prescription de certains biosimilaires dans les prescriptions de sortie (insuline glargine, etanercept, adalimumab)³⁷.

³⁶ Arrêté du 31 mars 2022 portant approbation de la Convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie

³⁷ Arrêté du 30 août 2022 modifiant l'arrêté du 19 avril 2021 relatif à l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques délivrés en ville.

b. Ciblant la demande de soins (budgétaire)

Deux incitations à l'utilisation des médicaments génériques ou hybrides ciblant la demande de soins ont été mises en place :

- une base de remboursement unifiée au sein d'un groupe générique (non applicable en cas d'exclusion justifiée de la substitution) :
 - o Soit par un tarif forfaitaire de responsabilité (cf paragraphe « prix »), applicable uniquement à certains groupes génériques ;
 - o Soit sur la base de remboursement la plus chère en vigueur au sein du groupe générique ou hybride (disposition en vigueur depuis 2020, applicable 2 ans après la fixation du prix du 1^{er} générique du groupe) ;
- le dispositif « Tiers-payant contre génériques » mis en place en 2007 : le tiers payant est conditionné par l'acceptation par le patient de la délivrance d'un médicament générique ; dans le cas contraire, le patient avance les frais.

C. SYNTHÈSE

Le tableau récapitule les différences existantes entre les hybrides, les biosimilaires et les génériques.

Tableau 3. Synthèse des trois groupes de médicaments concernant la mise sur le marché des médicaments (pages suivantes)

	<u>Générique</u>	<u>Hybride</u>	<u>Biosimilaires</u>
Définition (Article L.5121-1 du CSP)	Même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), même forme pharmaceutique que la spécialité de référence et bioéquivalence démontrée	« Ne répond pas à la définition d'une générique » car différences notables ou bioéquivalence non démontrée par rapport à la spécialité de référence	Médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique que le médicament biologique de référence, mais ne répondant pas à la définition du générique en raison de différences liées à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication
Procédure d'AMM	Centralisée <u>OU</u> décentralisée <u>OU</u> nationale <u>OU</u> reconnaissance mutuelle		Centralisée* ^{II}
Dossier d'AMM	Modules 1, 2, 3 (données pharmaceutiques, biologiques, chimiques)		
	Modules 4 et 5 (données pré cliniques et cliniques) : remplacés par les données de biodisponibilité et la démonstration de la bioéquivalence	Modules 4 et 5 : Résultats d'essais précliniques et cliniques appropriés, déterminés selon les différences par rapport à la spécialité de référence	Modules 4 et 5 : résultats d'essais précliniques et cliniques appropriés, définis en fonction des caractéristiques de chaque médicament et des différences avec la spécialité de référence
Évaluation par la HAS	Avis de la commission de la transparence non requis SMR identique au princeps	Avis de la commission de la transparence requis, avec évaluation du SMR et de l'ASMR	Avis de la commission de la transparence non requis SMR identique au princeps
Politique de prix	Accord cadre CEPS-LEEM 2021 : <ul style="list-style-type: none"> - Pour le générique en ville : décote de 60% par rapport au princeps - Pour le princeps en ville : baisse de 20% dès la commercialisation du générique - A l'hôpital : décote de 40% pour le princeps et son générique 	Rapport d'activité du CEPS : <ul style="list-style-type: none"> - Décote de 30% du prix des hybrides par rapport au prix des princeps 	Accord cadre CEPS-LEEM 2021 : <ul style="list-style-type: none"> - Pour le biosimilaire en ville : décote de 40% par rapport au prix du princeps - Pour le princeps en ville : décote de 20% - À l'hôpital, décote de 30% pour le princeps et le biosimilaire

*La procédure centralisée est obligatoire pour les médicaments issus de l'un des procédés biotechnologiques suivants :

- technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant,
- expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères,
- méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux

	<u>Générique</u>	<u>Hybride</u>	<u>Biosimilaires</u>
Répertoire des groupes génériques / hybrides / biosimilaires	Tous les groupes génériques peuvent être inscrits au répertoire des médicaments génériques Répertoire publié sur le site de l'ANSM	Seuls les médicaments des classes R03A et R03B (troubles obstructifs des voies aériennes supérieures) peuvent être inscrits sur le registre des groupes hybrides Registre publié sur le site de l'ANSM (22/04/2024)	Tous les groupes biosimilaires peuvent être inscrits sur la liste de référence des groupes biologiques similaires Liste de référence publiée sur le site de l'ANSM
Modalités d'inscription sur liste par l'ANSM	Identification des génériques / hybrides / biosimilaires par le DG ANSM Notification du titulaire de l'AMM du princeps dans un délai d'un mois		
	Inscription de la spécialité générique au répertoire après un délai de 60 jours	Inscrit la spécialité hybride au registre après un délai de 30 jours	Inscription sur la liste de référence après un délai de 60 jours
Droit et conditions de substitution par le pharmacien	Possible par une spécialité du même groupe générique	Possible par une spécialité du même groupe hybride et dans certaines situations médicales validées	Substitution possible au sein de deux groupes biosimilaires (filgrastim et pegfilgrastim)
	Absence de mention non substituable expresse et justifiée (MTE, CIF, EFG)	Absence de mention non substituable expresse et justifiée (CIF, EFG)	Absence de mention non substituable expresse et justifiée
	Base de remboursement du médicament délivré < base de remboursement la plus élevée au sein du groupe		
	Inscription du nom de la spécialité délivrée sur l'ordonnance		Inscription du nom de la spécialité délivrée sur l'ordonnance + information du médecin
Politiques incitatives ciblées sur l'offre	- Rémunération sur objectifs de santé publique médecins et pharmaciens - Egalité des marges du pharmacien d'officine pour les princeps et les génériques		- Incitations financières à la prescription des biosimilaires pour les prescripteurs libéraux - Expérimentation « article 51 » sur la prescription des biosimilaires par les établissements de santé
Politiques incitatives ciblées sur la demande	- Base de remboursement limitée au tarif forfaitaire de responsabilité ou au générique le plus cher du groupe (2 ans après la fixation du prix du 1 ^{er} générique du groupe) - Dispositif « tiers payant contre générique »	Base de remboursement limitée au médicament hybride le plus cher du groupe (2 ans après la fixation du prix du 1 ^{er} hybride du groupe)	

III. ETAT DES LIEUX DES MEDICAMENTS HYBRIDES AUTORISES EN FRANCE EN 2023

A. MATERIEL ET METHODE

L'objectif de ce travail était de définir les caractéristiques des médicaments hybrides autorisés en France en 2023. Pour cela nous avons consulté plusieurs sources de données (1), puis nous avons croisé les informations provenant de ces différentes sources pour établir une liste des médicaments hybrides et de leurs caractéristiques (2).

1. Matériel

Les sources de données utilisées sont de deux ordres :

- données issues des autorités impliquées dans l'analyse des dossiers de demande d'AMM, à l'échelle européenne ou nationale
- données issues de l'analyse des dossiers de demande de remboursement / fixation du prix des médicaments en France.

a. Données issues des dossiers de demande d'AMM

i) Agence européenne des médicaments (EMA)

La première étape dans la constitution du tableur regroupant toutes les spécialités hybrides a été de commencer par rechercher les spécialités déterminées comme telles sur le site de l'EMA (Agence européenne du médicament). Cette structure a pour but d'évaluer, de coordonner et de superviser le développement des nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'Union européenne.

Les recherches effectuées sur le site de l'EMA ne permettent de retrouver que les spécialités autorisées via une procédure centralisée. Cette procédure permet la commercialisation d'un médicament sur la base d'une évaluation unique à l'échelle de l'Union européenne. Le Comité des médicaments à usage humain de l'EMA évalue la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et recommande à la Commission européenne de l'octroyer ou non. Une fois validée, l'AMM est valide dans tous les états-membres de l'Union européenne. Un rapport européen public d'évaluation (*European Public Assessment Report* ou *EPAR*) est émis pour

chaque médicament faisant l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. Celui-ci contient toutes les informations nécessaires à l'analyse du dossier tels que les détails clés concernant le laboratoire demandeur de l'autorisation de mise sur le marché, le résumé des caractéristiques du produit, la liste des présentations autorisées, le médicament de référence s'il s'agit d'un médicament générique ou d'un hybride, ...

Afin d'identifier les médicaments hybrides autorisés après avis de l'EMA les recherches suivantes ont été effectuées dans les données suivantes :

- base de données Excel des médicaments autorisés par procédure centralisée (mise à jour au 5 décembre 2023). A noter que cette base de données ne permet pas d'identifier les médicaments autorisés par une procédure d'AMM « médicament hybride » ;
- rapports du CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human use*) contenant les « faits marquants » (*Highlights*) des séances. Ces *highlights* ont permis d'identifier plus facilement les médicaments hybrides via une recherche par mot-clé (notamment avec le terme « Hybrid »)
- rapports publics d'évaluation des spécialités autorisées par procédure centralisée : ils précisent la nature de la procédure d'AMM utilisée, et permettent donc d'identifier les médicaments hybrides.

ii) [Mutual Recognition Information \(MRI\) Product Index mis à disposition par le réseau « Heads of Medicines Agencies » \(HMA\)](#)

L'index des produits MRI comprend les médicaments autorisés dans les États membres de l'Union européenne selon la procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée.

Cet index permet une recherche :

- par type de procédure d'AMM, incluant la procédure « hybrides » selon l'article 10.3 de la directive 2001/83 est identifiée ;
- par statut d'AMM (active, abrogée...)
- par Etat membre de référence et/ou Etat membre concerné

Pour certains médicaments présents dans l'index MRI, le rapport public d'évaluation de la procédure décentralisée ou de la procédure de reconnaissance mutuelle est mis à disposition par l'autorité compétente de l'Etat membre rapporteur.

iii) Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

La recherche par mots clés « hybrides » et « essentiellement similaire » sur le site de l'ANSM ne permet pas d'identifier la liste des médicaments autorisés par procédure nationale et relevant de ce statut.

L'ANSM dispose de deux bases de données en accès libre :

- la base de données publique des médicaments. Elle permet au grand public et aux professionnels de santé d'accéder à des données et documents de référence sur les médicaments commercialisés ou ayant été commercialisés durant les trois dernières années en France. Cette base de données administratives et scientifiques sur les traitements et le bon usage des produits de santé est mise en œuvre par l'ANSM, en liaison avec la HAS et l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), sous l'égide du ministère des Affaires sociales et de la santé ;
- le répertoire des médicaments disponible sur le site de l'ANSM : ce répertoire rassemble les spécialités pharmaceutiques autorisées ou ayant été autorisées en France, qu'elles soient commercialisées ou non.

Aucune de ces deux bases ne permet d'identifier la liste des spécialités pharmaceutiques hybrides commercialisées en France. Néanmoins, ces deux bases permettent de recueillir les caractéristiques sanitaires et médico-administratives des spécialités autorisées en France.

Le site de l'ANSM contient également la liste des médicaments rétrocédables.

A noter qu'au moment de la réalisation de ce travail, le registre des groupes hybrides n'était pas disponible sur le site de l'ANSM.

b. Données issues de demandes de remboursement / fixation du prix

i) Haute Autorité de santé (HAS)

La Haute Autorité de Santé, structure de niveau nationale, de même que l'ANSM, complète les missions de cette dernière dans l'évaluation du médicament et des dispositifs médicaux. Ces évaluations ont pour but de déterminer un Service Médical Rendu (SMR) et une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), qui serviront de support à la décision de remboursement et à la fixation du prix du médicament ; ces deux indicateurs sont mis à disposition dans un avis rédigé la commission de la transparence et appelé « avis de transparence ». La HAS met à disposition un moteur de recherche qui nous a permis

d'identifier les avis de transparence contenant les termes « hybride » et « essentiellement similaire ».

La HAS met également à disposition des données en *Open Datas*. Ces données d'évaluation des médicaments sont classées par années et regroupent tous les avis émis concernant les SMR et ASMR de toutes les spécialités ayant fait l'objet d'une commission de transparence.

ii) [Comité économique des produits de santé \(CEPS\)](#)

Aucune base de données relative aux prix n'est disponible sur le site du CEPS.

Seuls les rapports d'activité annuels du CEPS sont consultables. Le rapport annuel de 2022(6) inclut dans son annexe 1 « La fixation des prix des nouveaux médicaments d'ASMR V commercialisés en ville et à l'hôpital en 2022 » un tableau récapitulatif dédié aux médicaments hybrides.

iii) [Assurance maladie](#)

Le site de l'Assurance maladie (ameli.fr) contient dans les rubriques dédiées aux professionnels de santé une « base des médicaments et informations tarifaires » qui contient les données médico-administratives des spécialités remboursables en France. Cette base de données n'est pas téléchargeable, mais consultable médicament par médicament. Elle ne contient pas d'information relative au statut « hybride » des spécialités pharmaceutiques.

Le site ameli.fr permet également de télécharger la liste des spécialités pharmaceutiques rétrocédables et facturables en sus des groupes homogènes de séjour dans les établissements de santé.

c. [Autres sources](#)

Pour nous permettre de dresser la liste la plus exhaustive possible des spécialités hybrides commercialisées dans l'Union Européenne, nous avons effectué des recherches dans les bases de données des médicaments agréées par la HAS : Vidal, Thésorimed, Thériaque, Base Claude Bernard.

2. Méthode

a. Identification des spécialités pharmaceutiques ayant obtenu une AMM par la procédure « médicaments hybrides »

Le recueil des données a été effectuée de manière rétrospective, durant l'année 2020 et jusqu'au 31 janvier 2024.

Deux sources ont été utilisées :

- la base de données des médicaments autorisés par procédure centralisée disponible sur le site de l'EMA, associée aux rapports publics d'évaluation et aux rapports du CHMP ;
- le MRI product index mis à disposition par le réseau HMA pour les médicaments autorisés par procédure décentralisée et de reconnaissance mutuelle, ainsi que les rapports d'évaluation disponibles ;
- les avis de transparence disponibles sur le site de la HAS

Seuls les médicaments explicitement qualifiés comme « hybrides » ou « essentiellement similaires » sont inclus dans notre liste, après croisement des données par les différentes sources. Ces 3 sources de données ont également été utilisées pour identifier le ou les médicaments de référence de chacun des médicaments hybrides identifiés.

b. Recueil des caractéristiques médico-administratives des médicaments hybrides

Chacune des spécialités hybrides figurant sur la liste établie à l'étape précédente a été identifiée :

- dans les fichiers de la base de données publique des médicaments
- à défaut, dans le fichier du répertoire des médicaments de l'ANSM.

Cette identification a permis par croisement de fichiers de récupérer les informations présentées dans le tableau 4.

Périmètre de l'information	Nature des informations	Source des informations
Par spécialité = nom + dosage + voie	Nom de spécialité*	Base de données publique des médicaments <i>(NB : pour les spécialités disponibles uniquement dans le répertoire des médicaments de l'ANSM, seuls les items marqués* sont disponibles)</i>
	Forme pharmaceutique*	
	Voie d'administration*	
	Statut de l'AMM*	
	Procédure d'AMM*	
	Date d'AMM	
	Statut de commercialisation*	
	Surveillance renforcée	
	Conditions de prescription et de délivrance	
	Avis de transparence (référence et lien)	
Motif de l'avis de transparence		
Date de l'avis de transparence		
Niveau de SMR (par indication)		
Libellé du SMR (par indication)		
Niveau d'ASMR (par indication)		
Libellé de l'ASMR (par indication)		
Agrément aux collectivités		
Taux de remboursement		
Par spécialité et présentation (boîte)	Prix ville pour les médicaments remboursables	
	Tarif de responsabilité pour les médicaments financés en sus des GHS	
	Prix de cession (hors marge) pour les médicaments rétrocédables	

Tableau 4. Sources utilisées pour le recueil des données médico-administratives

c. Typologie des médicaments hybrides

Deux typologies des médicaments hybrides ont été élaborées à partir des données disponibles dans les rapports d'évaluation (EMA, HMA, HAS) :

- Une première typologie fondée sur la définition des médicaments hybrides, qui a permis d'identifier :
 - les spécialités hybrides comportant des différences d'indications par rapport à la spécialité de référence
 - les spécialités hybrides comportant des différences de dosage par rapport à la spécialité de référence
 - les spécialités hybrides comportant des différences de forme pharmaceutique par rapport à la spécialité de référence
 - les spécialités hybrides comportant des différences de voie d'administration par rapport à la spécialité de référence
 - les spécialités hybrides ayant fait l'objet d'études de bioéquivalence avec la spécialité de référence.
- Une deuxième typologie, fondée sur la stratégie des laboratoires pharmaceutiques, a permis d'identifier :
 - les spécialités hybrides apportant une amélioration de formulation / présentation / indication par rapport à la spécialité de référence, permettant une amélioration de l'observance, ou une sécurisation des pratiques infirmières, ou la prise en charge d'une nouvelle indication ;
 - les spécialités hybrides « copies » des spécialités de référence, « ni génériques ni biosimilaires ».

B. RESULTATS

1. Consultation des différentes sources d'information pour élaborer la liste des spécialités hybrides autorisées en France

Le Tableau 5 présente les résultats des différentes recherches réalisées.

Les premières recherches effectuées sur le site de l'European Medicine Agency (EMA) ont permis d'identifier 42 spécialités. En recherchant les mot clé « *hybrid* » sur le site de l'European Medicine Agency (EMA), 1588 résultats s'affichent. Nous avons donc affiné la recherche en ne ciblant que les médicaments à usage humain où le mot-clé apparaît uniquement dans les rapports du CHMP (émis depuis 2011). Cela nous permet d'obtenir 158 résultats. Le site de l'EMA nous permet d'affiner encore la recherche, en précisant la procédure d'enregistrement (ici « *hybrid and generic medicines* »). Seuls 52 résultats s'affichent, qui correspondent aux points d'informations émis par le CHMP, chacun de ces points d'informations faisant référence à plusieurs spécialités hybrides et génériques ayant obtenu ou en attente d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Un total de 104 spécialités sont mentionnées dans ces rapports de recommandations, dont 42 concernent réellement des spécialités hybrides. Parmi celles-ci, seules deux ont fait l'objet d'un avis négatif par le CHMP, le doxolipad (en janvier 2019) et le doxorubicine Tillomed (en mars 2020). Aucune spécialité n'est définie comme « essentiellement similaire » par l'EMA, une recherche effectuée avec ces mots-clés n'ayant trouvée aucun résultat.

Le MRI index identifie 518 spécialités relevant d'une procédure d'AMM hybride et pour lesquelles la France est identifiée comme « Etat membre concerné ». Parmi ces 518 spécialités, 416 ont une AMM active (ni retirée ni abrogée).

Sur le site de la HAS, la recherche avec le mot-clé « hybride » dans les publications concernant les médicaments et dispositifs médicaux identifie 286 résultats. Nous avons consulté chacun des 286 avis de transparence afin de cibler ceux concernant les médicaments hybrides ou essentiellement similaires : 120 avis ont été retenus.

Source	Données recueillies	Mots-clés utilisés	Filtres appliqués	Nombre de résultats
Site de l'EMA	Points d'informations émis par le CHMP, sur les médicaments hybrides ayant fait l'objet d'un avis d'octroi d'AMM	« Hybrid »	« Human »	389 résultats
			« Human » + « CHMP »	158 résultats
			« Human » + « Medicines »	363 résultats
		« 10(3) »	« Human » + « CHMP »	599 résultats
MRI Index	Fiches relatives aux spécialités hybrides, incluant le cas échéant le rapport d'évaluation de l'autorité compétente concernée		Procédure d'AMM article 10(3) + présence de la France dans les Etats membres concernés	518 spécialités dont 416 avec AMM active
Site de la HAS	Avis de la CT pour les médicaments hybrides, quel que soit le type de procédure appliquée (nationale, centralisée, décentralisée, reconnaissance mutuelle)	« Hybride »	Sans filtre	413 résultats
			« Médicaments, DM et actes médicaux »	286 résultats
			« Médicaments, ... » + « Diagnostic et Traitements »	255 résultats
		« 10(3) »	« Médicaments, DM et actes médicaux »	10 934 résultats
		« Essentiellement similaire »	« Médicaments, DM et actes médicaux »	1 763 résultats
	Open data de la HAS 2021	« Hybride »		113 résultats
	« Essentiellement similaire »		7 résultats	

Tableau 5. Occurrences retrouvées selon les critères définis

Les données de l'EMA et du MRI index ont ensuite été croisées avec les données de la base de données publique des médicaments et du répertoire des spécialités de l'ANSM pour ne conserver que les spécialités identifiées sur au moins une de ces deux sources.

2. Liste des spécialités hybrides autorisées en France

Au total 317 spécialités hybrides autorisées en France ont été identifiées, parmi lesquelles :

- 301 ont une autorisation identifiée comme active dans la base de données publique ou le répertoire des spécialités de l'ANSM (95%) ;
- 195 (62%) ont une autorisation active et sont commercialisées.

		Nombre de spécialités (source BDPM)	Nombre de spécialités (source répertoire ANSM)	Total
<u>Autorisation active</u>		214	87	301
	<i>Commercialisée</i>	195	0	195
	<i>Non commercialisée</i>	19	87	106
<u>Autorisation abrogée</u>	<i>Non commercialisée</i>	10	1	11
<u>Autorisation archivée</u>	<i>Non commercialisée</i>		5	5
Total général		224	93	317

Tableau 6. Nombre de spécialités autorisées en France

3. Caractéristiques des médicaments hybrides commercialisés en France.

a. Type de procédure d'AMM

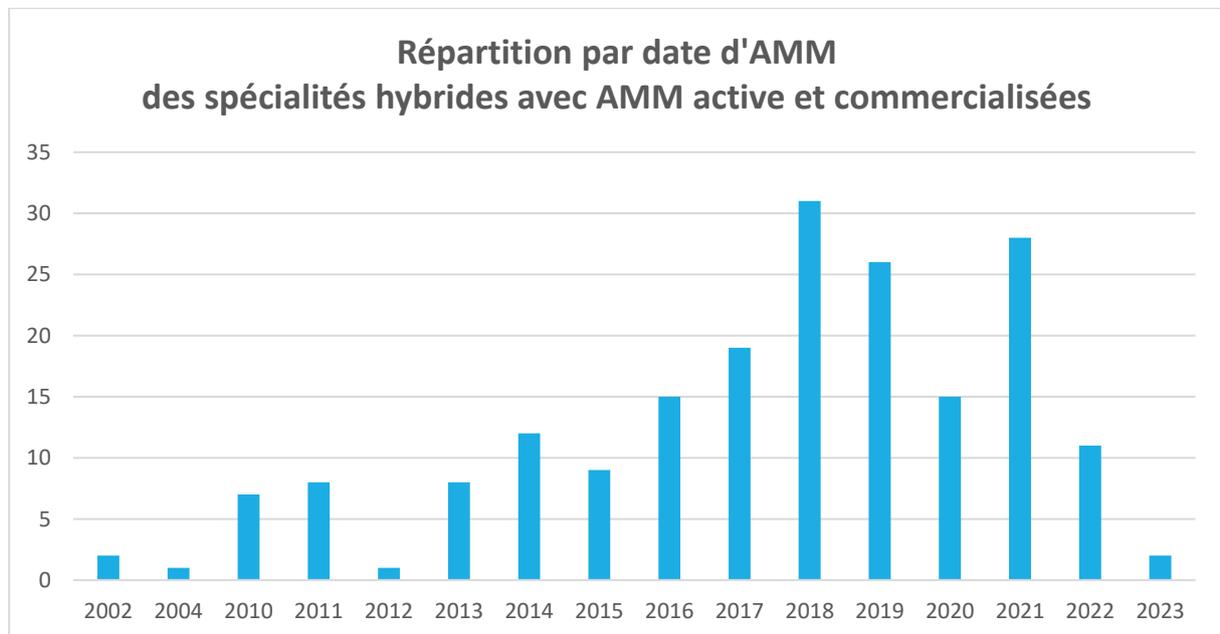
Parmi les **301 spécialités hybrides avec AMM active**, 70% ont fait l'objet d'une procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle ; cette proportion est de 68% au sein des spécialités hybrides commercialisées en France.

	Nombre de spécialités avec AMM active (%)	Nombre de spécialités avec AMM active et commercialisées
Procédure centralisée	66 (22%)	45
Procédure de reconnaissance mutuelle	31 (10%)	28
Procédure décentralisée	181 (60%)	105
Procédure nationale	23 (8%)	17
Total général	301	195

Tableau 7. Procédure d'obtention d'AMM des médicaments hybrides

b. Date des AMM

Parmi les **195 spécialités hybrides avec AMM active et commercialisées**, 51% ont obtenu leur AMM entre 2018 et 2021.



c. Surveillance renforcée(10)

Depuis le 25 avril 2013, l'Union européenne (UE) a mis en place un nouveau moyen d'identifier les médicaments faisant l'objet d'une surveillance particulièrement étroite. Ces médicaments sont identifiés par un triangle noir inversé imprimé sur leur notice, accompagné d'une courte phrase : « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire ».

Tous les médicaments sont attentivement surveillés après leur mise sur le marché dans l'Union européenne ; cependant, les médicaments marqués du triangle noir sont surveillés plus étroitement que les autres. C'est généralement le cas lorsque l'on dispose de moins d'informations à leur sujet par rapport aux autres médicaments, par exemple parce qu'ils sont nouveaux sur le marché.

Parmi les **214 spécialités hybrides avec AMM active présentes dans la BDPM**, 7 font l'objet d'une surveillance renforcée :

- Deux ont fait l'objet d'une AMM sous circonstances exceptionnelles, ce qui explique la surveillance renforcée :

- CHENODEOXYCHOLIC ACID LEADIANT 250 mg, gélule : médicament orphelin, dans l'indication « anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit en stérol 27-hydroxylase ». Le médicament de référence est le XENBILOX[®], dont l'indication est la dissolution des calculs biliaires de cholestérol. En France le XENBILOX[®] a fait l'objet d'ATU nominatives en 2014.
- RAXONE[®] 150mg comprimés : il s'agit d'un médicament hybride de la spécialité MNESIS[®] 45mg comprimés, autorisée dans le cadre d'une AMM nationale en Italie, et ayant fait l'objet d'ATU nominatives en France. Il s'agit d'un médicament orphelin indiqué dans la neuropathie optique héréditaire de Leber.
- Six font l'objet d'une étude de sécurité post autorisation. Il s'agit des 6 dosages de la spécialité MEDIKINET[®] (5mg/10mg/20mg/30mg/40mg gélules à libération modifiée), indiqué dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de 6 ans et plus et chez l'adulte. MEDIKINET[®] retard se compose de deux fractions de chlorhydrate de méthylphénidate : des granulés à libération immédiate libérant la substance médicamenteuse dans l'estomac acide immédiatement après la prise, et des granulés à enrobage entérique à libération prolongée à des valeurs de pH supérieures à 6,8. Le MEDIKINET[®] est la seule spécialité à base de méthylphénidate qui fait l'objet d'une surveillance renforcée ; le rapport d'évaluation de la procédure décentralisée mentionne que le CHMP a demandé « une étude cas-témoins multinationale correctement conçue et alimentée doit être réalisée pour évaluer le risque de troubles cérébrovasculaires chez les enfants et les adolescents ».

d. Conditions de prescription et de délivrance

Parmi les **214 spécialités hybrides avec AMM active en France présentes sur la BDPM**, 88% sont sur la liste I et 64% ont une prescription réservée à certains spécialistes.

Pour rappel, les spécialités pharmaceutiques peuvent cumuler plusieurs statuts de prescription restreinte.

Catégorie	Condition de prescription / délivrance	Nombre de spécialités hybrides avec AMM active en France
Substances vénéneuses	Liste I	189
	Liste II	12
	Stupéfiants	12
	Aucune liste substances vénéneuses	1
Prescription restreinte	Prescription hospitalière	39
	Prescription initiale hospitalière	16
	Prescription réservée à certains spécialistes	136
	Surveillance particulière pendant le traitement	48
	Réservé à l'usage hospitalier / usage professionnel	50

Tableau 8. Conditions de prescription et de délivrance des médicaments hybrides autorisés en France

e. Evaluation du service médical rendu (SMR) et du taux de remboursement

Dans 73% des cas, les évaluations de SMR relatives aux **médicaments hybrides avec AMM active en France et présents dans la BDPM** concluent à une SMR important ; dans 11% des cas à un SMR insuffisant.

Les rapports d'activité de la commission de la transparence de la HAS mettent en évidence un taux annuel de SMR insuffisant de l'ordre de 5% parmi les dossiers étudiés, et un taux de SMR important compris entre 75% et 80%.

Il apparait donc une sur représentation des SMR insuffisant au sein des médicaments hybrides. Néanmoins, toutes les spécialités hybrides ayant fait l'objet d'un SMR insuffisant dans une indication disposaient d'un SMR « suffisant » dans une autre indication, à l'exception de la spécialité OPTIKINZY® 250 microgrammes/35 microgrammes, comprimé. Il s'agit d'un contraceptif oral contenant 250 microgrammes de norgestimate et 35 microgrammes d'éthinylestradiol (comprimés bleus actifs) et du lactose (comprimés verts placebo), qui se différencie de la spécialité de référence (CILEST®, AMM abrogée) par la présence supplémentaire de 7 comprimés placebo dans chaque plaquette. Notons que la spécialité de référence (CILEST®) a également fait l'objet d'un SMR insuffisant en 2012 du fait du surrisque d'événements thrombo-emboliques veineux et de l'absence d'avantage démontré en termes

de tolérance clinique pour les femmes exposées aux contraceptifs oraux de 3^{ème} génération par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} ou de 1^{ère} génération.

La répartition des SMR obtenus par les spécialité hybrides avec AMM active en France est présentée dans le tableau ci-dessous. Notons qu'une même spécialité peut avoir plusieurs niveaux de SMR, le SMR étant attribué par indication.

Niveau de service médical rendu	Extension d'indication	Inscription (CT)	Autre	Total général (%)
Faible		4	1	5 (1,5%)
Important	8	188	23	219 (73%)
Insuffisant	9	23	1	33 (11%)
Modéré	13	19	2	34 (11%)
Non précisé		4	4	8 (3%)
Commentaires		1	1	2 (0,5%)
Total général	30	239	32	301

Tableau 9. Niveaux de SMR des médicaments hybrides autorisés en France

Concernant les taux de remboursement en ville : 49% des spécialités hybrides avec AMM active en France et présentes dans la BDPM sont remboursables en ville, et parmi elles, 85% sont remboursables à 65%. Ce dernier chiffre est cohérent avec le fait que 73% des spécialités hybrides ont obtenu au moins un SMR important dans une indication.

Parmi les 142 spécialités non remboursables en ville, 78% sont inscrites sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

Taux de remboursement	Nombre de spécialités
15,00%	1
30,00%	7
65,00%	114
100,00%	12
<i>Non remboursables en ville</i>	142
Total général	276

Tableau 10. Taux de remboursement des spécialités hybrides autorisées en France

f. Evaluation de l'amélioration du service médical rendu

Dans 92% des cas, les spécialités hybrides obtiennent un ASMR de niveau 5, soit une absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à la spécialité de référence. A noter que 16 spécialités hybrides ont obtenu une ASMR de niveau IV et une spécialité une ASMR de niveau III.

Niveau d'ASMR	Extension d'indication	Inscription (CT)	Autres	Total général (%)
Commentaires sans chiffrage de l'ASMR		3		3 (1%)
III	1			1 (0%)
IV		12	3	15 (6%)
V	20	205	2	227 (92%)
Total général	21	220	5	246

Tableau 11. Niveaux d'ASMR des médicaments hybrides autorisés en France

La spécialité hybride ayant obtenu une ASMR de niveau III est la DEXAMETHASONE PANPHARMA (dexaméthasone) injectable à la concentration de 4 mg/mL, dans l'indication « traitement de l'infection à coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) chez les patients adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus avec un poids corporel d'au moins 40 kg) qui nécessitent une oxygénothérapie complémentaire ».

La qualification de spécialité hybride est mentionnée dans l'avis HAS de la façon suivante :

« - DEXAMETHASONE PANPHARMA (dexaméthasone) 4 mg/mL solution injectable est un médicament euro-générique de la spécialité de référence Fortecortin® Inject 4 mg, solution injectable en ampoule (autorisé en Allemagne) ;

- DEXAMETHASONE PANPHARMA (dexaméthasone) 20 mg/5 mL solution injectable est un médicament hybride de la spécialité de référence Fortecortin® Inject 4 mg, solution injectable en ampoule (autorisé en Allemagne). »

Concernant les 15 spécialités hybrides ayant obtenu une ASMR de niveau IV, elles correspondent aux dénominations suivantes :

Hybrides	ASMR	Texte ASMR
BUVIDAL® solution injectable à libération prolongée	IV	Buprénorphine injectable Médicament de référence : buprénorphine orale <u>Avis CT</u> : BUVIDAL®, solution injectable de buprénorphine à libération prolongée apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association buprénorphine/naloxone, comprimé sublingual dans la stratégie thérapeutique du trouble de l'usage des opiacés.
NEOFORDEX® 40 mg, comprimé	IV	Dexaméthasone Médicament de référence : DECTANCYL® 0.5MG CP <u>Avis CT</u> : Compte-tenu de la réduction du nombre de prises par rapport à DECTANCYL®, bien que cette réduction du nombre de prise n'ait pas démontré d'avantage clinique, amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à DECTANCYL® (dexaméthasone 0,5 mg) dans le cadre de protocoles thérapeutiques du myélome multiple symptomatique.
NYXOID® 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose	IV	Naloxone Médicament de référence : naloxone injectable <u>Avis CT</u> : Prenant en compte les données de pharmacocinétique de la naloxone administrée par voie intranasale, le profil connu d'efficacité et de tolérance de la naloxone sous sa forme injectable en structure médicalisée, l'absence de donnée disponible sur la prise en charge ayant suivi l'administration de NYXOID (naloxone), NYXOID® (naloxone) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) comme NALSCUE® (naloxone), en tant que traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins.
PHEBURANE® 483 mg/g, granulés	IV	Phénylbutyrate de sodium Médicament de référence : AMMONAPS® granulé <u>Avis CT</u> : amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à AMMONAPS®, dans la prise en charge au long cours, en traitement adjuvant des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase (NB : La forme granulés « multicouches » de PHEBURANE® est une nouvelle forme galénique orale de phénylbutyrate de sodium, développée dans le but de masquer l'odeur et le mauvais goût de la spécialité AMMONAPS® 940 mg/g granulés)
PROCYSBI® gélule gastro- résistante 25mg et 75mg	IV	Cystéamine Médicament de référence : CYSTAGON® 50mg et 100mg gélule La Commission considère que PROCYSBI®, spécialité à base de bitartrate de cystéamine à libération prolongée, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à CYSTAGON®, formulation à libération immédiate du même principe actif.
RAXONE® 150 mg, comprimé pelliculé	IV	Idébénone Médicament de référence : MNESIS® 45mg cp <u>Avis CT</u> : compte tenu de la démonstration d'une supériorité de l'idébénone par rapport à l'absence de traitement et du besoin médical non couvert dans une maladie rare et invalidante évoluant vers la cécité, amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des troubles de la vision de l'adulte et de l'adolescent atteints de neuropathie optique de Leber (NOHL).

Tableau 12. Avis de la commission de transparence pour les médicaments hybrides dont l'ASMR est évalué au niveau IV

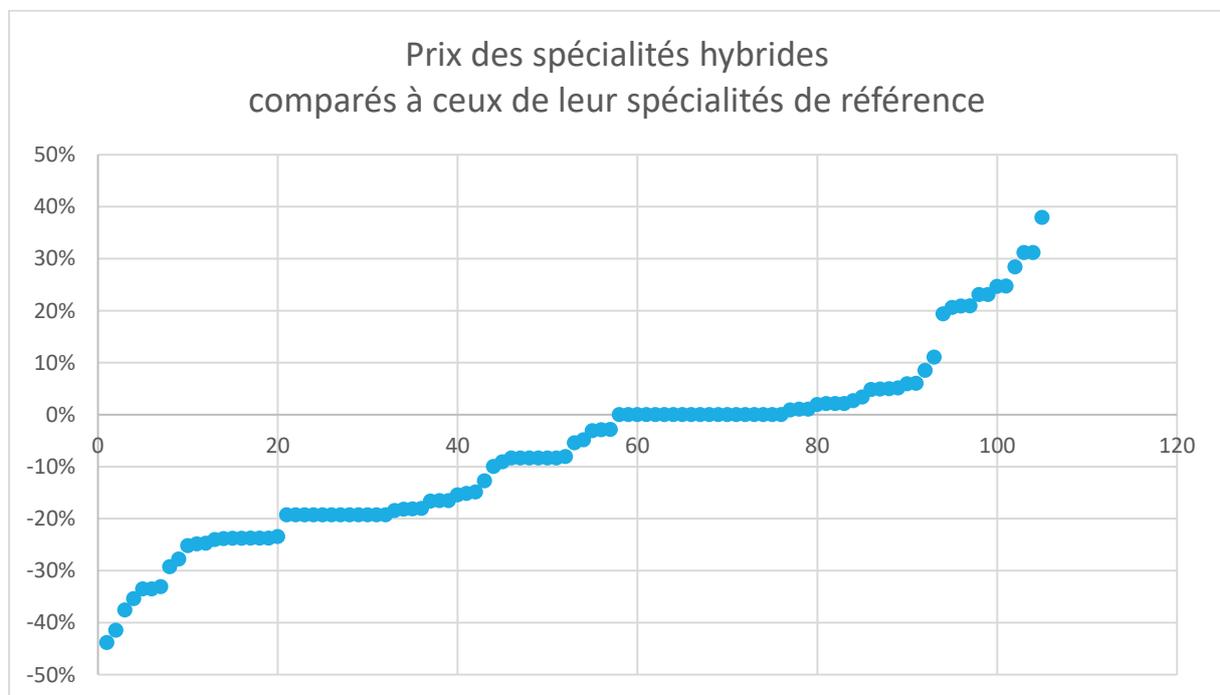
d. Prix des spécialités hybrides

Nous disposons des données suivantes pour **122 spécialités hybrides** :

- prix ville ou rétrocession ou tarif de responsabilité pour les différentes présentations de la spécialité hybride,
- prix ville ou rétrocession ou tarif de responsabilité pour les différentes présentations de la spécialité de référence,
- informations relatives aux dosages et à la taille des conditionnements, permettant de calculer un coefficient à appliquer au prix de la spécialité de référence pour le rendre comparable à celui de la spécialité hybride (prix au mg...).

L'écart moyen est de -4%, ce qui signifie que le prix des spécialités hybrides est en moyenne inférieur de 4% au prix de la spécialité de référence. Cette moyenne cache des situations hétérogènes :

- 70% des spécialités hybrides ont un prix inférieur ou égal à la spécialité de référence
- 16% des spécialités hybrides ont un prix supérieur de 20% ou plus à la spécialité de référence.



4. Typologie des spécialités hybrides autorisées en France

Deux typologies seront présentées

- une première fondée sur la définition des médicaments hybrides
- une deuxième fondée sur la stratégie des laboratoires pharmaceutiques qui commercialisent des médicaments hybrides.

a. Typologie des médicaments hybrides en fonction des différences avec la spécialité de référence

Pour rappel, une spécialité hybride est définie de la façon suivante : « 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.

Les spécialités hybrides peuvent différer de la spécialité de référence par un ou plusieurs critères présents dans la définition : indications thérapeutiques, dosage, forme pharmaceutique, voie d'administration, ou bioéquivalence. Ainsi, par exemple, si les deux spécialités diffèrent par leur voie d'administration, elles diffèreront aussi par leur forme pharmaceutique.

Pour 267 spécialités hybrides, il a été possible d'identifier la spécialité de référence et les points communs et différences entre la spécialité hybride et la spécialité de référence. Le tableau ci-dessous présente la répartition des 267 spécialités hybrides étudiées en fonction du nombre de différences avec la spécialité de référence :

Nombre de différences entre spécialités hybrides et de référence	Nb de spécialités concernées	% de spécialités concernées
0 motif	22	8%
1 motif	69	26%
2 motifs	72	27%
3 motifs	50	19%
4 motifs	36	13%
5 motifs	18	7%
6 motifs	22	8%
Total	267	100%

Tableau 13. Nombre de différences entre hybrides et princeps

La moitié des spécialités hybrides étudiées (53%) présentent 1 ou 2 différences avec la spécialité de référence ; 72% des spécialités étudiés présentent entre 1 et 3 motifs de différences avec la spécialité de référence.

Le tableau ci-dessous présente la nature des différences observées entre spécialité hybride et spécialité de référence :

Nature des différences entre spécialités hybrides et de référence	Nb de spécialités concernées	% de spécialités concernées
Différence d'indications	60	22%
Différence de dosage	153	55%
Différence de forme ou formulation	189	68%
Différence de voie d'administration	41	15%
Bioéquivalence non démontrée	233	84%

Tableau 14. Différences observées entre princeps et médicaments hybrides

Ces résultats montrent que la majorité des médicaments hybrides :

- ont un dosage et/ou une forme différente de celle de la spécialité de référence ;
- ne sont pas bioéquivalents à la spécialité de référence.

b. Typologie des médicaments hybrides en fonction de la stratégie du laboratoire pharmaceutique

En fonction des éléments disponibles dans les rapports d'évaluation en vue de l'AMM et en vue du remboursement, nous avons cherché à identifier de manière plus fine l'intérêt que peuvent présenter les médicaments hybrides autorisés. Cette analyse a concerné **les 267 spécialités hybrides pour lesquelles les informations sur le médicament de référence et ses différences avec le médicament hybride étaient disponibles.**

Nous avons identifié 6 avantages que peuvent présenter les médicaments hybrides par rapport à leur spécialité de référence :

- amélioration de l'observance et/ou de la prise en charge du patient : sont classés dans cette catégorie les médicaments hybrides qui permettent une réduction du nombre de prises journalières (par des présentations à libération prolongée, ou par la commercialisation de dosages supplémentaires), qui présentent des formes

pharmaceutiques plus adaptées, une amélioration du goût, une meilleure rapidité d'action...

- amélioration des pratiques infirmières (gain de temps et/ou de sécurité) : il s'agit des médicaments hybrides dont les formes pharmaceutiques permettent d'éviter les étapes de reconstitution, de dilution, ou encore de préparations de seringues ;
- nouvelle indication / prise en charge : il s'agit d'une indication spécifique au médicament hybride, non présente dans l'AMM de la spécialité de référence ;
- dans tous les autres cas, les médicaments hybrides ont été qualifiés de « copies non bioéquivalentes ».

Stratégie	Nombre de spécialités (%)
Amélioration de l'observance / prise en charge du patient	113 (42%)
<i>dont formes buvables, orodispersibles, granulés</i>	23
<i>dont collyres et pommades ophtalmiques sans conservateurs</i>	20
Copie non bioéquivalente	94 (36%)
<i>dont « médicaments indiqués dans les maladies obstructives des voies respiratoires »</i>	23
Amélioration pratiques infirmières (temps, risque d'erreur)	44 (16%)
Nouvelle indication / prise en charge	16 (6%)
Total général	267 (100%)

Tableau 15. Avantages des médicaments hybrides

Les résultats mettent en évidence que 42% des hybrides sont destinés à améliorer l'observance et la prise en charge du patient, 16% facilitent les pratiques infirmières, et 6% correspondent à une nouvelle indication. Globalement, 64% des hybrides apportent une plus-value au patient ou au personnel soignant ; 36% sont de simples « copies » ne répondant ni à la définition des génériques ni à celles des biosimilaires.

i) Amélioration de l'observance / prise en charge du patient

* Formes buvables, orodispersibles, granulés

Le point commun des hybrides appartenant à cette catégorie est le changement de forme pharmaceutique / formulation galénique, la forme buvable facilitant l'administration chez les

enfants ou les personnes ayant des difficultés de déglutition et permettant aussi un ajustement plus fin de la posologie. Dans la majorité des cas :

- il s'agit d'un passage de comprimés ou gélules vers des formes pharmaceutiques buvables : solutions et suspensions buvables, granulés, comprimés effervescents ou orodispersibles...
- il n'existe pas d'étude de bioéquivalence
- il n'y a pas de changement d'indication. Lorsqu'il y en a, il s'agit le plus souvent d'une restriction d'indication à la population pédiatrique.

Cette sous-catégorie concerne des principes actifs de classes thérapeutiques variées : cardiologie, neurologie, rhumatologie...

		Spécialités pharmaceutiques	Forme	Voie d'administration	Dosages	Bioéquivalence démontrée	Commentaires
Acide alendronique	R	FOSAMAX® , MSD FRANCE	Comprimés	Per-os	70mg	-	<u>Formes pharmaceutiques différentes.</u> L'AMM du BONASOL® a été obtenue sur la base d'une étude de bioéquivalence. Pour le STEOVESS®, la nouvelle formulation permet d'obtenir une solution tamponnée permettant d'augmenter le pH gastrique
	H	BONASOL® , LABORATOIRE X.O.	Solution buvable	Per-os	70mg/100mL	Oui	
	H	STEOVESS® , LABORATOIRE EXPANSCIENCE	Comprimés effervescents	Per-os	70mg	Oui	
Amlodipine	R	AMLOR® , LABORATOIRE PFIZER	Gélules	Per-os	5mg 10mg	-	<u>Formes pharmaceutiques différentes.</u> Amlodipine CEVIDRA est le premier antagoniste calcique sous forme de solution buvable ayant obtenu l'AMM dans les indications de l'hypertension artérielle et de l'angor (+ troubles de la déglutition)
	H	Amlodipine CEVIDRA, PERRIGO PHARMA	Gélules	Per os	1mg/mL 2mg/mL	Non	
Azathioprine	R	IMUREL® ,	Comprimés	Per-os	50mg	-	
	H	JAYEMPI® NOVA LABORATOIRE	Suspension buvable	Per-os	10mg/mL	Oui	

		Spécialités pharmaceutiques	Forme	Voie d'administration	Dosages	Bioéquivalence démontrée	Commentaires
Captopril	R	LOPRIL®	Comprimés	Per-os	25mg	-	<u>Formulation galénique différentes.</u> Le médicament hybride se présente sous forme de solution buvable et est adaptée aux populations pédiatriques (notamment chez les enfants âgés de moins de 6 ans), et aux patients présentant des troubles de la déglutition .
	H	NOYADA®	Suspension buvable	Per-os	1mg/mL 5mg/mL	Non	
Clobazam	R	URBANYL®	Gélules	Per-os	10mg 20mg	-	<u>Formes et indications différentes.</u> Le médicament hybride se présente sous forme suspension buvable et est adapté aux populations pédiatriques âgées de plus de deux ans.
	H	LIKOZAM®	Suspension buvable	Per-os	1mg/mL 2mg/mL	Non	
Enalapril	R	RENITEC®	Comprimés	Per-os	5mg 20mg	-	<u>Formes et indications différentes</u>
	H	AQUMELDI®	Comprimés sublinguaux	Per-os	0,25mg	Non	
Fludrocortisone	R	FLORINEEF® (non commercialisé en France)	Comprimés	Per-os	0,1mg	-	
	H	FLUCORTAC®	Suspension buvable	Per-os	100µg/mL	Non	
Glibenclamide	R	DAONIL®	Comprimés	Per-os	5mg	-	<u>Formes et indications différentes :</u> Extension d'indication dans le diabète juvénile + population pédiatrique
	H	AMGLIDIA®	Suspension buvable	Per-os	0,6mg/mL	Non	
Hydrocortisone	R	Hydrocortisone AUDEN MACKENZIE	Comprimés	Per-os	10mg	-	
	H	ALKINDI®	Granulés en gélule	Per-os	0,5mg à 5mg	Non	

		Spécialités pharmaceutiques	Forme	Voie d'administration	Dosages	Bioéquivalence démontrée	Commentaires
Lévétiracétam	R	KEPPRA®	Suspension buvable	Per-os	100mg/mL	-	<u>Formes différentes :</u> Même place dans la stratégie thérapeutique que le KEPPRA® solution buvable notamment dans la population pédiatrique
	H	LEVIDCEN®	Granules	Per-os	250mg 500mg 750mg 1000mg	Non	
Méthotrexate	R	Méthotrexate, LEDERLE	Flacon pour IV/IM	IV/IM	27,4mg	-	<u>Formes différentes</u>
	H	Méthotrexate, THERAKIND	Suspension buvable	Per-os	2mg/mL	Non	
Midazolam	R	HYPNOVEL®	Suspension en ampoule	IV	1mg/mL	-	<u>Forme, dosage, voie d'administration et indications différentes :</u> Indication restreinte à l'enfant de 6 mois à 17 ans, dans le cas d'une sédation modérée avant intervention thérapeutique ou en prémédication avant une anesthésie
	H	OZALIN®, NORDIC PHARMA	Suspension buvable	Per-os	2mg/mL	Non	
Oméprazole	R	LOSEC®	Gélules gastro-résistantes	Per-os	20mg	-	<u>Forme et dosage différents :</u> Indication supplémentaire pour le traitement des RGO chez le nourrisson âgé de 1 mois à 1 an.
	H	NEXOCET® BIOCOCODEX	Poudre pour suspension buvable	Per-os	2mg/mL	Non	
Rilusolz	R	RILUTEK®	Comprimés	Per-os	50 mg	-	<u>Formes et voies d'administration différentes</u> Indications superposables quelle que soit la forme.
	H	TEGLUTIK® EFFIK	Suspension buvable	Per-os	5mg/mL	Non	
	H	EMYLIF® ZAMBON	Comprimés sublinguaux	Per-os	50mg	Oui	
Spironolactone	R	ALDACTONE®	Comprimés	Per-os	25mg 50mg 75mg	-	
	H	Spironolactone, NOVA LABORATOIRE	Solution buvable	Per-os	10mg/mL	Non	

Tableau 16. Liste des médicaments hybrides dont la forme galénique diffère du médicament de référence

Certains médicaments pour lesquelles les formes n'étaient pas adaptées à une utilisation pédiatrique ont vu leur forme galénique évoluer. L'intérêt est double, pour le patient, d'une part, puisque certains spécialités hybrides sont mieux adaptées chez certaines populations, avec un meilleur confort d'administration et une meilleure observance mais aussi parce que certains spécialités hybrides permettent une extension de leur usage à certaines populations. C'est le cas du LIKOZAM®, spécialité hybride de l'URBANYL®, qui présente un dosage adapté à son utilisation en pédiatrie, une forme galénique adaptée à la pédiatrie et aux patients présentant des troubles de la déglutition. Cette extension de l'AMM à la population pédiatrique se fait dans une aire thérapeutique similaire au princeps (traitement antiépileptique en association à partir de 2 ans vs 6 ans pour l'URBANYL®).

Parmi les hybrides présentant une forme galénique différente, on retrouve aussi le NOYADA®, qui se présente sous forme de suspension buvable et qui permet son administration chez les patients à partir de 2 ans là où le LOPRIL® n'était administrable que chez l'adulte car n'existant que sous forme de comprimés.

* Collyres

De façon générale, les hybrides appartenant à cette catégorie se caractérisent par :

- des voies d'administration, dosages et indications identiques aux spécialités de référence
- seule la présentation (unidose versus flacon) ou la formulation (absence de conservateurs) change.

On note un changement de présentation pour 6 spécialités :

- dans 4 cas, l'hybride se présente sous forme d'unidoses alors que la spécialité de référence était sous forme de flacons
- pour 2 spécialités, l'hybride est sous forme de flacons multidoses alors que le médicament de référence était sous forme d'unidoses.

Aucune des spécialités hybrides appartenant à cette catégorie n'a fait l'objet d'études de bioéquivalence. Dans la moitié des cas, la spécialité de référence fait aussi l'objet de la commercialisation de médicaments génériques, qui se caractérisent par la même formulation et la même présentation que le médicament de référence.

		Spécialités pharmaceutiques	Forme	Voie d'administration	Dosages	Bioéquivalence démontrée	Commentaires
Bimatoprost	R	LUMIGAN®	Collyre	Ophtalmique	0,3mg/mL	-	<u>Formulation différente</u> : Hybride sans conservateur contrairement au médicament de référence (chlorure de benzalkonium)
	H	AMIRIOX®, SIFI FRANCE	Collyre	Ophtalmique	0,3mg/mL	Non	
Bimatoprost/timolol	R	GANFORT®	Collyre	Ophtalmique	0,3mg/mL et 5mg/mL	-	<u>Formulations différentes</u> : Hybrides sans conservateur
	H	ECBIRIO®, SIFI FRANCE	Collyre	Ophtalmique	0,3mg/mL et 5mg/mL	Non	
	H	VIZIMACO®, CHAUVIN	Collyre en solution	Ophtalmique	0,3mg/mL et 5mg/mL	Non	
Brimonidine	R	ALPHAGAN®	Collyre	Ophtalmique	2mg/mL	-	<u>Formulation différente</u> : Hybride sans conservateur contrairement au médicament de référence (chlorure de benzalkonium)
	H	BRIMAZED®, HORUS PHARMA	Collyre	Ophtalmique	2mg/mL	Non	
Brimonidine/timolol	R	COMBIGAN®	Collyre	Ophtalmique	2mg/mL et 5mg/mL	-	<u>Formulations différentes</u> : Hybrides sans conservateur
	H	Brimonidine/Timolol, BIOGARAN	Collyre	Ophtalmique	2mg/mL et 5mg/mL	Non	
Dexaméthasone	R	DEXAFREE®	Collyre	Ophtalmique	1mg/mL	-	<u>Formulations différentes</u> : Hybrides sans conservateur doté d'un flacon à embout Novélia, permettant une meilleure conservation du collyre
	H	ORATORIA® HORUS PHARMA	Collyre	Ophtalmique	1mg/mL	Non	
Dexaméthasone/oxytétracycline	R	STERDEX®	Pommade ophtalmique	Ophtalmique	0,267mg / 1,335mg	-	<u>Présentation différente</u> : Hybride en tube à usage multiple tandis que le médicament de référence est conditionné en unidose
	H	LACRYADEX®, HORUS PHARMA	Pommade ophtalmique	Ophtalmique	1mg/5mg	Non	
Kétotifène	R	ZALERG®	Collyre	Ophtalmique	0,25mg/mL	-	<u>Formulations différentes</u> : Hybrides sans conservateur
	H	ZAGRAPA®, HORUS PHARMA	Collyre	Ophtalmique	0,25mg/mL	Non	

		Spécialités pharmaceutiques	Forme	Voie d'administration	Dosages	Bioéquivalence démontrée	Commentaires
Latanoprost	R	XALATAN®	Collyre	Ophtalmique	50µg/mL	-	<u>Formulations différentes :</u> Hybrides sans conservateur
	H	LATAZED® HORUS PHARMA	Collyre	Ophtalmique	50µg/mL	Non	
	H	VIZILATAN® CHAUVIN	Collyre	Ophtalmique	50µg/mL	Non	
	H	XIOP® HORUS PHARMA	Collyre	Ophtalmique	50µg/mL	Non	
Latanoprost/timolol	R	XALACOM®	Collyre	Ophtalmique	50µg/mL 5µg/mL	-	<u>Formulations différentes :</u> KILATIM® sans conservateur FIXAPOST® conditionné en flacon tandis que le princeps est en unidoses (complément de présentation)
	H	FIXAPOST® THEA PHARMA	Collyre	Ophtalmique	50µg/mL 5µg/mL	Non	
	H	KILATIM®, CHAUVIN	Collyre	Ophtalmique	50µg/mL 5µg/mL	Non	
Povidone iodée	R	BÉTADINE®	Solution	Ophtalmique	5% (v/v)	-	
	H	Povidone iodée, CHAUVIN	Collyre	Ophtalmique	5% (v/v)	Non	
Timolol	R	GELTIM LP®	Gel ophtalmique	Ophtalmique	1mg/g	-	<u>Formulations différentes :</u> Hybride sans conservateur
	H	GENOPTOL®, SIFI FRANCE	Gel ophtalmique	Ophtalmique	1mg/g	Non	
Travoprost	R	TRAVATAN®	Collyre	Ophtalmique	40µg/mL	-	<u>Formulations différentes :</u> Hybride sans conservateur
	H	VIZITRAV®, CHAUVIN	Collyre	Ophtalmique	40µg/mL	Non	
Travoprost/timolol	R	DUOTRAV®	Collyre	Ophtalmique	40µg/mL 5µg/mL	-	<u>Formulations différentes :</u> Hybrides sans conservateur
	H	KIVIZIDIALE®, BAUSCH&LOMB	Collyre	Ophtalmique	40µg/mL 5µg/mL	Non	
	H	Travoprost/timolol, HORUS PHARMA	Collyre	Ophtalmique	40µg/mL 5µg/mL	Non	

Tableau 17. Liste des médicaments hybrides sous forme de collyre dont la formulation diffère du médicament de référence

D'autres médicaments hybrides peuvent voir leurs formulations légèrement modifiées. On retrouve principalement les collyres, pour lesquels il est souvent difficile de démontrer la bioéquivalence par rapport au médicament de référence. Pour exemple, citons le travaprost/timolol du laboratoire HORUS PHARMA, dont le médicament de référence est le DUOTRAV®. La spécialité hybride est conservée dans un flacon pompe muni d'un système 3K permettant d'assurer la conservation de la solution pendant 28 jours après ouverture, sans qu'il n'y ait besoin d'agent conservateur dans la formulation. La spécialité de référence, quant à elle, contient du Polyquad, reconnu comme excipient à effet notoire. L'enregistrement du travoprost/timolol HORUS PHARMA selon une procédure hybride est ici justifiée par la présence d'un flacon différent du flacon du médicament de référence, l'absence d'excipient à effet notoire ne constituant pas à elle seule un critère suffisant (auquel cas le médicament aurait pu être enregistré en tant que spécialité générique du DUOTRAV®).

* Autres situations permettant l'amélioration de l'observance/prise en charge patient

Il s'agit d'une catégorie hétérogène, regroupant :

- des médicaments hybrides avec voie d'administration différente de celle du médicament de référence : passage d'une voie injectable à une voie orale (apomorphine, méthylthioninium, naloxone, fentanyl, sufentanil), ou d'une voie orale à une voie injectable (buprénorphine, ibuprofène, rispéridone) ;
- des médicaments hybrides avec même voie d'administration mais dosage différent du médicament de référence, l'objectif étant généralement de réduire le nombre de prises journalières par un dosage plus élevé (abiratérone, adrénaline, azithromycine, deferasirox, dexaméthasone, zonisamide...) ou d'introduire de nouveaux dosages afin de faciliter l'adaptation posologique (betahistine, hydrochlorothiazide, levothyroxine, miglustat, tacrolimus, tobramycine inhalée, vigabatrine...)
- des médicaments hybrides avec une formulation différente de la spécialité de référence, afin de (budésonide, buprénorphine/naloxone, chlormétine, cystéamine, époprosténol, hydrocortisone, méthylphénidate, phéburane...)

Dans plus de la moitié des cas, il existe un générique de la spécialité de référence.

		Spécialités pharmaceutiques	Forme	Voie d'administration	Dosages	Bioéquivalence démontrée	Commentaires
Abiratérone	R	ZYTIGA®	Comprimés	Per-os	500mg	-	<u>Composition différente en principe actif</u> Dosage différent entre les hybrides et le princeps
	H	IBIRON®, VIATRIS	Comprimés	Per-os	1000mg	Non	
	H	Abiratérone, SANDOZ	Comprimés	Per-os	1000mg	Non	
Anagrélide	R	XAGRID®	Gélules	Per-os	0,5mg	-	<u>Composition différente en principe actif</u> Dosage différent entre l'hybride et le princeps
	H	Anagrélide, VIATRIS	Gélules	Per-os	1mg	Oui	
Apomorphine	R	APOKINON®	Solution pour perfusion	IV	5mg/mL	-	<u>Composition différente en principe actif et différence de formulation galénique et de voie d'administration</u>
	H	KYNMOBI®, PHARMABLUE	Films sublinguaux	Sublinguale	10mg 15mg 20mg 25mg 30mg	Non	
Azithromycine	R	ZITHROMAX®	Comprimés	Per-os	250mg	-	<u>Composition différente en principe actif</u> Dosage différent entre l'hybride et le princeps
	H	Azithromycine, ARROW	Comprimés	Per-os	500mg	Non	
Bétahistine	R	BETASERC®	Comprimés	Per-os	24mg	-	<u>Composition différente en principe actif</u> Dosage différent entre l'hybride et le princeps
	H	Bétahistine, ARROW	Comprimés	Per-os	16mg	Non	
Budésonide	R	ENTOCORT®	Gélules à microgranules gastro-résistantes	Per-os	3mg	-	<u>Composition différente en principe actif et formulation différente</u> Dosage différent entre l'hybride et le princeps
	H	KINPEYGO®, STADA	Gélules à libération modifiée	Per-os	4mg	Non	

		Spécialités pharmaceutiques	Forme	Voie d'administration	Dosages	Bioéquivalence démontrée	Commentaires
Buprénorphine	R	SUBUTEX®	Comprimés	Sublinguale	0,4mg 2mg 8mg	-	
	H	OROBUPRE®, ETHYPHARM	Lyophilisat oral	Per-os	2mg 8mg	Non	<u>Composition différente en principe actif, formulations galéniques et voies d'administration différentes</u> Dosages complémentaires et formes complémentaires. Différences évidentes de biodisponibilité avec le princeps et entre hybrides
	H	BUVIDAL®, CAMURUS AB	Solution injectable à libération prolongée	Sous cutanée	8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 68mg, 96mg, 128mg, 160mg	Non	
	H	BUPENSAN®, G.L. PHARMA	Comprimés	Sublinguale	4mg	Non	
Buprénorphine/naloxone	R	SUBOXONE®	Comprimés	Sublinguale	2/0,5mg 8/2mg	-	
	H	ZUBSOLV®, MUNDIPHARMA	Comprimés	Sublinguale	1,4/0,36mg 2,9/0,71mg 4,7/1,4mg 8,6/2,1mg 11,4/2,9mg	Non	
Chlorméthine	R	CARYOLYSINE®	Poudre avec solvant	IV	10mg	-	<u>Composition différente en principe actif, formulations galéniques et voies d'administration différentes</u>
	H	LEDAGA®, ACTELION	Gel en tube	Cutanée	160µg/g	Non	
Chlorure de méthylthioninium	R	Chlorure de méthylthioninium, PHARMAMAGIST	Solution injectable	IV	1% (m/V)	-	<u>Composition différente en principe actif, formulations galéniques et voies d'administration différentes</u>
	H	Chlorure de méthylthioninium, COSMOTECHNOLOGIE	Comprimés à libération prolongée	Per-os	25mg		
Cystéamine	R	CYTAGON®	Gélules	Per-os	50mg, 150mg	-	<u>Composition différente en principe actif</u> Dosage différent entre l'hybride et le princeps
	H	PROCYSBI®, CHIESI SA	Gélules	Per-os	25mg, 75mg	Non	

		Spécialités pharmaceutiques	Forme	Voie d'administration	Dosages	Bioéquivalence démontrée	Commentaires
Déférasirox	R	EXJADE®	Comprimés	Per-os	90mg, 180mg, 360mg	-	<u>Composition différente en principe actif</u>
	H	Déférasirox, TEVA	Comprimés	Per-os	900mg	Non	Dosage différent entre l'hybride et le princeps
Déxaméthasone	R	DECTANCYL®	Comprimés	Per-os	0,5mg	-	<u>Composition différente en principe actif</u>
	H	NEOFORDEX® LABORATOIRE CTRS	Comprimés	Per-os	40mg	Oui	Dosage différent entre l'hybride et le princeps
Epoprosténol	R	FLOLAN®	Poudre à diluer pour perfusion	IV	0,5mg	-	<u>Composition différente en principe actif</u>
	H	VELETRI®, ACTELION	Poudre avec solvant pour perfusion	IV	0,5mg, 1,5mg	Non	Dosage différent entre l'hybride et le princeps
Granisétron	R	KYTRIL®	Comprimés	Per-os	1mg, 2mg	-	<u>Composition différente en principe actif,</u>
	H	SANCUSO®, KYOWA KIRIN HOLDING	Patch	Transcutanée	3,1mg/24h	Non	<u>formulations galéniques et voies d'administration différentes</u>
Hydrochlorothiazide	R	ESIDREX®	Comprimés	Per-os	25mg	-	<u>Composition différente en principe actif</u>
	H	Hydrochlorothiazide, ARROW	Comprimés	Per-os	12,5mg	Non	Dosage différent entre l'hybride et le princeps
Hydrocortisone	R	HYDROCOTONE®	Comprimés	Per-os	10mg	-	<u>Composition différente en principe actif et formulations différentes</u>
	H	EFMODY®, DIURNAL EUROPE	Gélules à libération prolongée	Per-os	5mg, 10mg, 20mg	Non	Dosage différent entre l'hybride et le princeps
Hydrocortisone	R	Hydrocortisone ROUSSEL®	Comprimés	Per-os	10mg	-	<u>Composition différente en principe actif et formulations différentes</u>
	H	PLENADREN®, DUOCORT PHARMA	Comprimés à libération modifiée	Per-os	5mg, 20mg	Non	Dosage différent entre l'hybride et le princeps

		Spécialités pharmaceutiques	Forme	Voie d'administration	Dosages	Bioéquivalence démontrée	Commentaires
Hydroxycarbamide	R	HYDREA®	Comprimés	Per-os	150mg	-	<p><u>Composition différente en principe actif et formulations différentes</u> Dosage différent entre l'hybride et le princeps</p> <p><u>Indication</u> du XROMI® dans la prévention des complications vaso-occlusives de la drépanocytose chez les patients âgés de plus de 2 ans contrairement à l'HYDREA® qui ne dispose pas d'AMM pour cette indication en France</p>
	H	XROMI®, NOVA LABORATOIRE	Solution buvable	Per-os	100mg/mL	Non	
Ibuprofène	R	SPEDIFEN®	Granulés pour solution buvable	Per-os	400mg	-	<p><u>Composition différente en principe actif, formulations galéniques et voies d'administration différentes</u></p>
	H	Ibuprofène, BBRAUN	Solution injectable	IV	400mg/ 100mL	Non	
Idébenone	R	MNESIS®	Comprimés	Per-os	45mg	-	<p><u>Composition différente en principe actif</u> Dosage différent entre l'hybride et le princeps</p>
	H	RAXONE®, SANTHERA PHARM	Comprimés pelliculés	Per-os	150mg	Non	
Imiquimod	R	ALDARA®	Crème	Cutanée	5mg/ 100mg	-	<p><u>Composition différente en principe actif</u> Dosage différent entre l'hybride et le princeps</p>
	H	ZYCLARA®, MEDA PHARMA	Crème	Cutanée	3,75mg/ 100mg	Non	
Lévothyroxine	R	LEVOTHYROX®	Comprimés	Per-os	25µg, 50µg, 75µg, 88µg, 100µg, 112µg, 125µg, 137µg, 150µg, 175µg, 200µg	-	<p><u>Composition différente en principe actif</u> Dosage différent entre l'hybride et le princeps</p>
	H	THYROFIX®, EURODEP PHARMA	Comprimés	Per-os	13µg, 62µg	Non	

		Spécialités pharmaceutiques	Forme	Voie d'administration	Dosages	Bioéquivalence démontrée	Commentaires
Miglustat	R	ZAVESCA®	Gélules	Per-os	100mg	-	Composition différente en <u>principe actif</u> Dosage différent entre l'hybride et le princeps
	H	OPFOLDA® AMICUS THERAPEUTICS	Gélules	Per-os	65mg	Non	
Naloxone	R	NARCAN®	Solution injectable	IV	0,4mg/mL	-	Composition différente en <u>principe actif</u> , <u>formulations galéniques</u> <u>et voies d'administration</u> <u>différentes</u>
	H	PRENOXAD® ETHYPHARM	Solution injectable	IV/IM/SC	0,91mg/mL	Non	
Norgestimate/ethinylestradiol	R	CILEST®	Comprimés	Per-os	250µg/35µg	-	Composition différente en <u>principe actif</u> Dosage différent entre l'hybride et le princeps
	H	OPTIKINZY® NEXMED	Comprimés	Per-os	250µg/35µg	Non	
Pheburane	R	AMMONAPS®	Granules	Per-os	940mg/g	-	Composition différente en <u>principe actif</u> et <u>formulation galénique</u> <u>différente</u> Dosage différent entre l'hybride et le princeps. Forme galénique développée dans le but de masquer l'odeur et le mauvais goût de la spécialité AMMONAPS afin d'améliorer l'adhésion/l'observance au traitement, en particulier chez l'enfant
	H	Pheburane® LUCANE PHARMA	Granulés	Per-os	483mg/g	Non	
Risperidone	R	RISPERDAL®	Comprimés	Per-os	4mg	-	Composition différente en <u>principe actif</u> , <u>formulations galéniques</u> <u>et voies d'administration</u> <u>différentes</u> <u>Indication restreinte</u> dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale
	H	OKEDI® ROVI S.A.	Poudre et solvant pour solution injectable à libération prolongée	IV	75mg, 100mg	Non	

		Spécialités pharmaceutiques	Forme	Voie d'administration	Dosages	Bioéquivalence démontrée	Commentaires
Sufentanil	R	SUFENTA FORTE®	Solution injectable en ampoules	IV	10µg, 50µg, 200µg	-	<u>Composition différente en principe actif, formulations galéniques et voies d'administration différentes*</u>
	H	DZUVEO® FGK	Comprimé avec applicateur	Sublinguale	30µg	Non	Indication restreinte chez l'adulte dans le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères
Tacrolimus	R	ADVAGRAF®	Gélules à libération prolongée	Per-os	0,5mg, 1mg, 3mg, 5mg	-	<u>Composition différente en principe actif, formulations galéniques différentes</u>
	H	ENVARUSUS® CHIESI S.A.	Comprimés	Per-os	0,5mg, 1mg, 4mg	Non	
Tacrolimus	R	PROGRAF®	Gélules	Per-os	0,5mg 1mg 5mg	-	<u>Composition différente en principe actif</u>
	H	ADOPORT® SANDOZ	Gélules	Per-os	0,5mg, 1mg, 2mg, 4mg	Non	Dosage différent entre l'hybride et le princeps
Tobramycine	R	TOBI®	Solution pour inhalation en ampoules	Inhalée	300mg/5mL	-	<u>Composition différente en principe actif et dispositif d'inhalation différent du princeps</u> basé sur une technologie de membrane vibrante (eFlow)
	H	VANTOBRA® PARI PHARMA GB	Solution pour inhalation en ampoules	Inhalée	170mg/ 1,7mL	Non	
Tobramycine	R	NEBCINE®	Solution injectable	IV	25mg	-	
	H	Tobramycine ALTAN MEDIPHA SANTE	Solution pour inhalation en inhalateur	Inhalée	300mg/ 5mL	Non	<u>Composition différente en principe actif, formulations galéniques et voies d'administration différentes</u>
	H	Tobramycine SUN SUN PHARMA	Solution pour inhalation en inhalateur	Inhalée	300mg/ 5mL	Non	

		Spécialités pharmaceutiques	Forme	Voie d'administration	Dosages	Bioéquivalence démontrée	Commentaires
Vigabatrine	R	SABRIL®	Granulés	Per-os	500mg	-	<u>Composition différente en principe actif, formulations galéniques et voies d'administration différentes</u> (voie gastrique possible pour l'hybride)
	H	KIGABEQ® ORPHELIA	Comprimés solubles	Per-os	100mg 500mg	Non	<u>Indication restreinte</u> à une tranche d'âge pédiatrique de 1 mois à 7 ans maximum, tandis que l'indication de SABRIL n'est restreinte à aucune tranche d'âge (nouveau-né, enfant et adolescent)
Zonisamide	R	ZONEGRAN®	Comprimés	Per-os	100mg	-	<u>Composition différente en principe actif</u>
	H	Zonisamide NEURAXPHARM FRANCE	Comprimés	Per-os	200mg 300mg	Non	Dosage différent entre l'hybride et le princeps

Tableau 18. Liste des médicaments hybrides dont les différences avec le princeps permettent une amélioration de la prise en charge des patients

Certains hybrides possèdent une formulation galénique légèrement différente du princeps malgré une voie d'administration identique et une forme galénique similaire.

Le cas le plus flagrant est celui du ZUBSOLV®, qui possède une meilleure biodisponibilité que le princeps (SUBOXONE®). En effet, non seulement le comprimé se délite plus rapidement, mais le goût est modifié afin d'améliorer l'observance. Par ailleurs, le ZUBSOLV® existe en différents dosages, venant compléter les dosages existants.

Bien que de tels hybrides permettent d'améliorer la compliance du patient vis-à-vis du traitement, ceux-ci doivent être utilisés avec précaution. La bioéquivalence entre princeps et hybride, dans le cas présent, n'est pas assuré du fait d'un temps de dissolution plus rapide (40 secondes pour le ZUBSOLV® contre 5 à 10 minutes pour la SUBOXONE®), ce qui accroît le risque d'erreur pouvant mener à un surdosage.

ii) Amélioration des pratiques infirmières

Les médicaments appartenant à cette sous-catégorie sont tous des médicaments injectables. Dans la majorité des cas, il n’y a pas de différence d’indication ni de voie d’administration par rapport à la spécialité de référence, et pas d’étude de bioéquivalence.

Les différences entre médicament hybride et médicament de référence sont :

- La forme pharmaceutique : principalement passage d’une poudre à une solution, d’une solution à diluer à une solution pré diluée (gemcitabine, irinotécan, noradrénaline, oxycodone, phényléphrine) ou à une seringue préremplie (carbétocine, cetorelix, dobutamine, leuproréline, midazolam...);
- Le dosage : introduction de dosages plus élevés permettant de limiter les manipulations infirmières (atosiban, cloxacilline, fosfomycine, levetiracetam).

Le tableau ci-dessous présente des exemples de médicaments hybrides appartenant à cette catégorie.

		Spécialités pharmaceutiques	Forme	Voie d’administration	Dosages	Bioéquivalence démontrée	Commentaires
Atosiban	R	TRACTOCILE®	Solution à diluer pour perfusion	IV	37,5mg/5mL	-	
	H	Atosiban EVER PHARMA	Solution à diluer pour perfusion	IV	75mg/10mL	Non	<u>Présentation différente et dosage différent</u>
	H	Atosiban ACCORD	Solution en seringue préremplie	IV	6,75mg/0,9mL	Non	
Bendamustine	R	LEVACT®	Poudre à diluer pour perfusion	IV	2,5mg/mL	-	
	H	Bendamustine ACCORD	Solution à diluer pour perfusion	IV	25mg/mL	Non	<u>Dosages différents</u>
	H	Bendamustine REDDY	Solution à diluer pour perfusion	IV	180mg/4mL	Non	

		<i>Spécialités pharmaceutiques</i>	<i>Forme</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Dosages</i>	<i>Bioéquivalence démontrée</i>	<i>Commentaires</i>
Bortézomib	R	VELCADE®	Poudre pour solution injectable	IV	3,5mg	-	<u>Dosages différents</u>
	H	Bortézomib <i>EG LABO</i>	Poudre pour solution injectable	IV	2,5mg	Non	
	H	Bortézomib <i>MEDAC PHARMA</i>	Poudre pour solution injectable	IV	2,5mg	Non	
	H	Bortézomib HOSPIRA <i>PFIZER</i>	Poudre pour solution injectable	IV	2,5mg	Non	
Cabazitaxel	R	JEVTANA®	Solution injectable	IV	60mg	-	<u>Dosages différents</u>
	H	Cabazitaxel <i>EVERPHARMA</i>	Solution injectable	IV	10mg/mL	Non	
	H	Cabazitaxel <i>TEVA</i>	Solution injectable	IV	10mg/mL	Non	
	H	Cabazitaxel <i>ACCORD</i>	Solution à diluer pour perfusion	IV	20m/mL	Non	
Chlorure de méthylthioninium	R	Chlorure de méthylthioninium <i>PHARMAMAGIST</i>	Solution injectable en ampoule	IV	1% (m/V)	-	<u>Dosages différents ainsi que voie d'administration différente et formulation différente pour la spécialité COSMOTECHNOLOGIE</u>
	H	Chlorure de méthylthioninium <i>COSMOTECHNOLOGIE</i>	Comprimés LP	Per-os	25mg	Non	
	H	Chlorure de méthylthioninium <i>PROVEBLUE</i>	Solution injectable en ampoule	IV	5mg/mL	Non	
Cloxacilline	R	ORBENINE®	Poudre à diluer pour solution injectable	IV	1g	-	<u>Dosages différents</u>
	H	Cloxacilline <i>PANPHARMA</i>	Poudre à diluer pour solution injectable	IV	2g		
	H	Cloxacilline <i>STRAGEN FRANCE</i>	Poudre à diluer pour solution injectable	IV	2g		

		Spécialités pharmaceutiques	Forme	Voie d'administration	Dosages	Bioéquivalence démontrée	Commentaires
Dobutamine	R	DOBUTREX®	Solution injectable pour perfusion	IV	250mg/20mL	-	<u>Dosages différents et présentations différentes</u>
	H	Dobutamine SUN SUN PHARMA	Solution pour perfusion en seringue préremplie	IV	5mg/mL	Non	
Fosfomycine	R	FOSFOCYNE®	Poudre pour solution pour perfusion	IV	4g	-	<u>Dosages différents</u>
	H	FOMICYT® DELBERT	Poudre pour solution pour perfusion	IV	2g 8g	Non	
Glucagon	R	ZONEGRAN®	Poudre pour solution injectable en seringue préremplie	SC	1mg/mL	-	<u>Dosages différents et présentations différentes</u>
	H	OGLUO® XERIS PHARMA	Solution injectable en stylo prérempli	SC	0,5mg 1mg	Non	
Irinotécan	R	CAMPTO®	Solution à diluer pour perfusion	IV	20mg/mL	-	<u>Dosages différents et présentations différentes</u>
	H	Irinotécan SUN SUN PHARMA	Poudre pour solution pour perfusion	IV	1,5mg/mL	Non	
Lévétiracétam	R	KEPPRA®	Solution pour perfusion en flacon	IV	100mg/mL	-	<u>Dosages différents et présentations différentes</u>
	H	Lévétiracétam STRAGEN FRANCE	Solution injectable en poche	IV	500mg/ 100mL	Non	

		<i>Spécialités pharmaceutiques</i>	<i>Forme</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Dosages</i>	<i>Bioéquivalence démontrée</i>	<i>Commentaires</i>
Midazolam	R	HYPNOVEL®	Solution injectable en ampoule	IV	1mg/mL	-	<u>Dosages différents</u>
	H	OZALIN® NORDIC PHARMA	Solution buvable en ampoule	Per-os	2mg/mL	Non	
Mitomycine	R	AMETYCINE®	Poudre pour solution pour irrigation	Vésicale	40mg	-	<u>Présentations différentes et voies d'administration différentes</u>
	H	Mitomycine MEDAC MEDAC PHARMA	Poudre pour solution injectable	Intravésicale	40mg	Non	
Noradrénaline	R	Noradrénaline <i>Non commercialisée en France</i>	Solution à diluer pour perfusion	IV	1/1000 (v/v)	-	<u>Dosages différents et présentations différentes</u>
	H	CRONOMIR® AGUETTANT	Solution pour injection en ampoule	IV	10µg/mL	Non	
Oxycodone	R	OXYCODONE®	Solution injectable en ampoule	IV	10mg/mL	-	<u>Dosages différents et présentations différentes</u>
	H	Oxycodone RENAUDIN	Solution pour perfusion en poche	IV	1mg/mL 10mg/mL	Non	
Pemetrexed	R	ALIMTA®	Poudre pour injection	IV	25mg/mL	-	<u>Présentations différentes</u>
	H	ARMISARTE® ACTAVIS	Solution à diluer pour perfusion	IV	25mg/mL	Non	
Phényléphrine	R	Hidrocloruro de fenilefrina GENFARFMA	Poudre pour solution pour perfusion	IV	10mg/mL	-	<u>Dosages différents et présentations différentes</u>
	H	Phényléphrine ALTAN MEDIPHA SANTE	Solution injectable en poche	IV	0,08mg/mL	Non	

Tableau 19. Liste des médicaments hybrides dont la présentation permet une amélioration des pratiques infirmières

iii) Nouvelle indication / prise en charge

Le point commun de l'ensemble des spécialités hybrides de cette catégorie est l'existence d'une nouvelle indication par rapport à celle de la spécialité de référence.

		Spécialités pharmaceutiques	Forme	Voie d'administration	Dosages	Bioéquivalence démontrée	Commentaires
Budésoside	R	ENTOCORT®	Gélules à microgranules gastro-résistantes	Per-os	3mg	-	Indication dans le traitement de la néphropathie à immunoglobulines A (IgA) primitive (NIgA) chez les adultes présentant un risque de progression rapide de la maladie avec un rapport protéines/créatinine urinaires (RPCU) ≥ 1,5 g/gramme
	H	KINPEYGO® STADA	Gélules à libération modifiée	Per-os	4mg	Non	
Dexaméthasone	R	FORTECORTIN®	Solution injectable en ampoule	IV	4mg/mL	-	<u>Indication supplémentaire</u> dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus avec un poids corporel d'au moins 40 kg) qui ont besoin d'une oxygénothérapie complémentaire
	H	Dexaméthasone PANPHARMA	Solution injectable en ampoule	IV	4mg/mL	Non	
Dexmedetomidine	R	DEXDOR®	Solution injectable en flacon	IV	100µg/mL	-	<u>Dosages différents et présentations différentes</u> <u>Indication restreinte</u> des hybrides à la sédation en Unité de Soins Intensifs, contrairement au princeps
	H	Dexmedetomidine EURODEP PHARMA	Solution injectable en ampoule	IV	100µg/mL	Non	
	H	Dexmedetomidine ALTAN MEDIPHA SANTE	Solution injectable en poche	IV	4µg/mL	Non	
Hydrocortisone	R	HYDROCORTONE®	Comprimés	Per-os	10mg	-	<u>Dosages différents et présentations différentes</u> Indication restreinte au traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) chez les adolescents âgés de 12 ans et plus et les adultes
	H	EFMODY® DIURNAL EUROPE	Gélules à libération prolongée	Per-os	5mg 10mg 20mg	Non	

		Spécialités pharmaceutiques	Forme	Voie d'administration	Dosages	Bioéquivalence démontrée	Commentaires
Lidocaïne	R	XYLOCAINE®	Solution pour injection en flacon	SC	20mg/mL	-	<u>Dosages différents et présentations différentes</u> Indication restreinte à l'anesthésie locale des douleurs aiguës modérées lors des procédures cervicales et intra-utérines, chez les femmes adultes et les adolescentes âgées de 15 ans et plus
	H	LIDBREE GEDEON RICHTER	Gel intra-utérin	Utérin	42mg/mL	Non	
Lidocaïne	R	XYLOCARD®	Solution injectable en ampoule	IV	20mg/mL	-	<u>Indication de l'hybride restreinte</u> au traitement en cas de syndrome coronarien aigu de la tachycardie ventriculaire récidivante soutenue ou de la fibrillation ventriculaire récidivante ne répondant pas aux bêta-bloquants ou à l'amiodarone ou en cas de contre-indications à l'amiodarone
	H	Lidocaïne RENAUDIN	Solution injectable en flacon	IV	20mg/mL	Non	
Melphalan	R	ALKERAN®	Lyophilisat pour solution injectable	IV	50mg/10mL	-	<u>Dosages différents et présentations différentes</u> <u>Indications identiques à l'ALKERAN®</u> mais indication supplémentaire des hybrides dans le traitement de conditionnement des patients en vue d'une greffe de cellules souches saines
	H	Melphalan SUN SUN PHARMA	Poudre avec solvant pour solution injectable	IV	50mg	Non	
	H	PHELINUN ADIENNE SRL	Poudre pour solution à diluer pour perfusion	IV	5mg/mL	Non	
Méthylprednisolone	R	SOLUMEDROL®	Lyophilisat pour solution injectable	IV	40mg 1g	-	<u>Formulations différentes</u> Indications plus larges que le SOLUMEDROL®
	H	Méthylprednisolone HIKMA DELBERT	Poudre pour solution injectable	IV	40mg 1g	Non	
Misoprostol	R	CYTOTEC®	Comprimés	Per-os	200µg	-	<u>Dosages différents</u> <u>Indication supplémentaire</u> de l'hybride dans la préparation du col de l'utérus avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre
	H	MISOONE® NORDIC PHARMA	Comprimés	Per-os	400µg	Non	

	Spécialités pharmaceutiques	Forme	Voie d'administration	Dosages	Bioéquivalence démontrée	Commentaires
Sirolimus	R RAPAMUNE®	Comprimés	Per-os	2mg	-	<u>Dosage différent, voie d'administration et formulation différentes</u> Indication restreinte de l'hybride dans le dans le traitement de l'angiofibrome facial associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus
	H HYFTOR® PLUSULTRA PHARMA	Gel en tube	Cutanée	0,2%	Non	
Sumatriptan	R IMIGRANE®	Solution injectable en seringue préremplie	Sous-cutanée	6mg/0,5mL	-	<u>Dosage différent</u> Indication restreinte de l'hybride dans le traitement de la crise de migraine, avec ou sans aura uniquement quand le diagnostic de migraine est bien établi.
	H Sumatriptan SUN SUN PHARMA	Solution injectable en seringue préremplie	Sous-cutanée	3mg/0,5mL	Non	

Tableau 20. Liste des médicaments hybrides dont l'indication diffère par rapport au médicament de référence

c. Positionnement hybrides / génériques

Pour les 267 spécialités hybrides étudiées dans ce chapitre, nous avons recherché si le médicament de référence était par ailleurs inclus dans un groupe générique. Les résultats sont les suivants :

	Médicaments de référence appartenant à un groupe générique	%	Total
Amélioration de l'observance / prise en charge du patient	69	61%	113
Autre	41	59%	70
Collyres, pommades ophtalmiques	10	50%	20
Formes buvables, orodispersibles, granulés	18	78%	23
Amélioration pratiques infirmières	31	70%	44
Copie non bioéquivalente	36	38%	94
Autre	31	44%	71
Maladies obstructives des voies respiratoires	5	22%	23
Indication / prise en charge supplémentaire	5	31%	16
Total général	141	53%	267

Tableau 21. Nombre de génériques enregistrés en tant que médicament de référence d'un hybride

Pour plus de la moitié des médicaments hybrides étudiés (53%), le médicament de référence appartient par ailleurs à un groupe générique. Cette proportion est variable selon les sous catégories de médicaments hybrides identifiées dans le chapitre précédent :

- elle atteint 70% pour les médicaments hybrides destinés à « améliorer les pratiques infirmières » et de 61% pour les médicaments hybrides permettant d'améliorer l'observance ou la prise en charge du patient ;
- elle est comprise entre 30 et 40% pour les médicaments hybrides identifiés comme « copie non bioéquivalente » ou correspondant à une « nouvelle indication ou prise en charge ».

5. Synthèse des résultats

Le tableau suivant présente une synthèse des principaux résultats obtenus, ainsi qu'une comparaison avec l'état des lieux réalisé par E Leclerc, I Fusier et P Paubel en 2020(11).

			Notre étude	Etude Leclerc 2012
	Périmètre de notre étude	Nombre de spécialités hybrides	301	85
Procédure d'AMM	301 spécialités hybrides avec AMM active en France	Procédure centralisée	66 (22%)	26 (31%)
		Procédure de reconnaissance mutuelle	31 (10%)	6 (7%)
		Procédure décentralisée	181 (60%)	44 (52%)
		Procédure nationale	23 (8%)	9 (10%)
Date AMM	195 spécialités hybrides avec AMM active en France et commercialisées	< 2018	82 (42%)	
		2018 - 2021	100 (51%)	
		> 2021	13 (7%)	
Surveillance renforcée	214 spécialités hybrides avec AMM active présentes dans la BDPM	Médicament sous surveillance renforcée	7 (3%)	
		Liste I	189 (88%)	
		Prescription réservée à certains spécialistes	136 (64%)	
SMR	Spécialités hybrides avec AMM active en France et évaluées par la CT	Faible	5 (1,5%)	2 (2%)
		Important	219 (73%)	69 (81%)
		Insuffisant	33 (11%)	9 (11%)
		Modéré	34 (11%)	6 (7%)
		Autre	10 (3,5%)	0 (0%)
ASMR		III	1 (0%)	0 (0%)
		IV	15 (6%)	5 (6%)
		V	227 (92%)	67 (79%)
		Sans ASMR	0 (0%)	13 (15%)
Prix	122 spécialités hybrides avec prix disponible	Ecart moyen de prix avec la spécialité de référence	-4%	
Nombre de Différences		0 motif	22 (8%)	6 (7%)
		1 motif	69 (26%)	56 (66%)
		2 motifs	72 (27%)	18 (21%)
		3 motifs	50 (19%)	
		4 motifs	36 (13%)	5 (6%)
		5 motifs	18 (7%)	
		6 motifs	22 (8%)	
Nature des différences	267 spécialités hybrides avec spécialité de référence identifiée	Différence d'indications	60 (22%)	(11%)
		Différence de dosage	153 (55%)	(22%)
		Différence de forme ou formulation	189 (68%)	(48%)
		Différence de voie d'administration	41 (15%)	(14%)
		Bioéquivalence non démontrée	233 (84%)	(11%)
Stratégie		Amélioration de l'observance / prise en charge du patient	113 (42%)	
		Copie non bioéquivalente	94 (36%)	
		Amélioration pratiques infirmières (temps, risque d'erreur)	44 (16%)	
		Nouvelle indication / prise en charge	16 (6%)	

Tableau 22. Tableau comparatif des résultats de notre étude avec celle de l'étude Leclerc 2012

C. DISCUSSION

Nous envisagerons successivement les intérêts des médicaments hybrides (1), les limites et risques associés (2), ainsi que des exemples de contentieux existant autour des médicaments hybrides (3).

1. Intérêts des médicaments hybrides

Lors de l'élaboration de notre liste des hybrides, nous nous sommes rendu compte, via l'analyse des avis de la Commission de Transparence (CT), que les médicaments hybrides présentaient plusieurs intérêts, au vu de leurs profils différents et de leurs particularités. Par ailleurs, l'élargissement des indications et des formes permet aussi d'élargir l'offre en cas de pénurie d'une spécialité. Nous envisagerons successivement :

- les médicaments hybrides pour lesquels la CT a jugé qu'ils apportaient une amélioration du service médical rendu
- puis ceux sans ASMR, mais apportant une amélioration de la prise en charge du patient et/ou des pratiques infirmières
- et enfin l'intérêt économique des médicaments hybrides.

a. Amélioration du service médical rendu

Les 16 spécialités hybrides pour lesquelles la HAS a reconnu une amélioration du service médical rendu ont été présentées précédemment. Il s'agit de :

- 15 spécialités de la catégorie « amélioration de l'observance / prise en charge du patient »
- 1 de la catégorie « nouvelle indication » : dexaméthasone injectable dans l'indication COVID

b. Absence d'amélioration du service médical rendu

i) Nouvelle indication

Parmi les 15 spécialités hybrides appartenant à la catégorie « nouvelle indication », mais sans ASMR :

- 6 n'ont pas été évaluées par la HAS

- 9 ne se sont pas vu reconnaître d'ASMR après évaluation par la HAS.

- ii) Amélioration de la prise en charge du patient

Seules 15 spécialités hybrides sur les 69 appartenant à cette catégorie se sont vues reconnaître une ASMR. Aucune forme buvable, ni aucun collyre n'a obtenu une ASMR.

- iii) Amélioration des pratiques infirmières

Aucune spécialité hybride destinée à améliorer les pratiques infirmière ne s'est vue reconnaître une ASMR par la HAS.

- c. Intérêt économique

Du point de vue de l'industriel, l'autorisation d'un médicament hybride est « accélérée » comparativement à un princeps, ce qui induit un coût d'enregistrement plus faible, qui impactera donc le prix du médicament par rapport à un médicament entièrement innovant.

Du point de vue des autorités d'évaluation, 92% des spécialités hybrides obtenant une ASMR de niveau V, le prix négocié ne pourra être supérieur au prix du médicament de référence.

Enfin, du point de vue de l'Assurance maladie, la possibilité de substitution des spécialités hybrides appartenant au registre des groupes hybride ouvre la possibilité d'économies pour l'assurance maladie. A noter toutefois que l'absence d'égalisation des marges entre médicaments de référence et hybride pourrait freiner la substitution.

2. Risques et limites des médicaments hybrides

- a. Risques sanitaires

- i) Des données d'évaluation limitées

L'enregistrement des hybrides auprès des autorités nationales concernées reste aussi une problématique majeure. Ceux-ci disposent d'un statut particulier, pour lequel la bioéquivalence ne peut être garantie, soit car les essais cliniques de phase III n'ont pas été réalisés malgré une composition similaire soit car les études ont démontré qu'il n'y avait effectivement pas de bioéquivalence. Malgré cela, la décision d'autoriser ou non la mise sur le marché d'un tel médicament reste à l'appréciation des instances compétentes (la Commission européenne au niveau européen et l'ANSM au niveau national). Pour une grande

majorité des hybrides enregistrés, aucun essai clinique de phase III n'est réalisé et les résultats attendus sont basés sur des extrapolations, à partir des données fournies par le fabricant du médicament de référence, mais aussi sur l'intérêt que peut comporter la nouvelle spécialité en termes de santé publique. C'est le cas, par exemple, du LIKOZAM® ou encore du NOYADA® dont les indications ont été étendues à la population pédiatrique.

ii) Risques d'erreurs

Les médicaments hybrides peuvent présenter plusieurs risques du fait de leurs différences avec leurs médicaments de références. Nous en avons identifié trois lors de notre travail.

* Surdosage ou sous-dosage

Il est pertinent d'imaginer qu'il existe des risques de surdosage/sous-dosage puisque de nombreuses spécialités hybrides ont démontré une non-bioéquivalence par rapport aux produits de référence. C'est le cas, par exemple avec l'OROBUPRE, hybride de la spécialité SUBUTEX®, dont la voie d'administration diffère. Alors que le SUBUTEX® est un comprimé sublingual, l'OROBUPRE® est un lyophilisat oral. Ces différences de modes d'administration ont pour conséquence une différence de biodisponibilité, celle de l'OROBUPRE® étant supérieure au SUBUTEX®. L'avis de la Commission de Transparence mentionne que l'OROBUPRE® s'administre SUR la langue, et non SOUS la langue, et précise que la spécialité n'est pas interchangeable avec les autres médicaments contenant de la buprénorphine. Ce risque est d'autant plus important qu'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite. D'autres spécialités hybrides présentent le même risque, notamment le LEVIDCEN®, hybride du KEPPRA® solution buvable, et qui se présente en granulés et dont le principe actif (lévétiracétam) est aussi à marge thérapeutique étroite ou encore le CUPRIOR®, qui possède une biodisponibilité supérieure à son médicament de référence (CUFENCE®) et qui nécessite des ajustements posologiques et un suivi clinico-biologique strict.

Les médicaments administrés par voie inhalée, quant à eux, représentent un cas particulier puisqu'il peut exister des différences intrinsèques aux dispositifs d'inhalation entre l'hybride et la spécialité de référence.

- Un collectif d'association a publié une tribune dans *Le Quotidien du Médecin*(12) à l'encontre du nouveau registre des groupes hybrides concernant les spécialités appartenant aux classes ATC R03A et R03B (pour rappel, il s'agit respectivement des

adrénergiques en inhalation pour les maladies obstructives des voies respiratoires et des « autres médicaments pour les voies obstructives respiratoires »), considérant les médicaments hybrides inhalés comme dangereux en termes de « santé respiratoire ». Ces critiques proviennent notamment du fait que les systèmes d'inhalation diffèrent des médicaments de référence auxquels les patients sont déjà habitués, et qu'une substitution pourrait entraîner un mésusage du fait d'erreurs de manipulation des nouveaux dispositifs d'inhalation. En effet les données de l'enquête Santé Respiratoire France de 2019 montrent que dans la BPCO, 5 patients sur 10 ne prenaient pas correctement leur traitement inhalateur(13). Une autre publication de 2017 montre qu'entre 60% et 80% des personnes commettaient au moins une erreur lors de l'inhalation, dont certaines pouvaient affecter le dépôt bronchique du principe actif(14). D'autres craintes sont soulevées par ces associations de patients, en particulier l'absence de données sur l'efficacité thérapeutique des hybrides inhalés en fonction du dispositif d'administration : « il n'existe pas de preuve de l'efficacité des hybrides inhalés lorsque le principe actif n'a pas été délivré par le dispositif d'administration pour lequel il a été conçu ». Les auteurs estiment que « le dispositif et le médicament sont liés », et que toute modification apportée au dispositif d'administration pourrait altérer l'efficacité de la substance active.

- En février 2023, le groupe aérosolthérapie (GAT) de la société de pneumologie de langue française (SPLF) a souligné qu'un changement de dose, d'armement des systèmes ou de technique d'inhalation peut mettre le patient en difficulté et retentir sur l'efficacité thérapeutique ». Elle a proposé une troisième option de non substitution : « différence substantielle de système d'inhalation », et a souligné que « la responsabilité du pharmacien dans le contrôle d'une bonne technique d'inhalation sera majeure »(15).

* Erreurs liées aux risques de confusion entre spécialités

Ces erreurs peuvent avoir plusieurs origines :

- Confusion entre le médicament hybride et son médicament de référence :
 - Mauvaise manipulation, essentiellement associé à des modalités de conservation différentes entre hybride et médicament de référence. Un

exemple concret est le NOYADA® (captopril en solution buvable) dont la conservation à température est possible contrairement au CAPOTEN®.

- Erreur de voie d'administration, notamment lorsque la galénique ne permet pas d'écartier un risque de confusion. C'est principalement le cas avec les hybrides destinés à la voie parentérale, lorsqu'il existe des différences avec les voies intraveineuses, intramusculaire ou sous-cutanée.
- Erreurs liées aux différences d'indication entre hybride et médicament de référence, notamment lorsque les indications du médicament hybride couvrent une partie seulement des indications du médicament de référence
- Erreurs de substitution liées à la confusion entre un médicament hybride et un médicament générique. En effet 53% des médicaments de référence des médicaments hybrides appartiennent à un groupe générique.

* Données de la littérature

Toutes ces raisons tendent à limiter l'usage des médicaments hybrides, notamment en milieu hospitalier. Une étude¹⁷, publiée en 2021, s'est intéressée aux spécialités hybrides référencées à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) mais aussi à l'ensemble de commercialisés en France, en analysant notamment l'intérêt thérapeutique de ceux-ci. Dans les deux cas, plus d'un tiers des médicaments référencés présentaient des risques pouvant être principalement liés à un surdosage ou un sous-dosage (environ 65% des médicaments), tandis qu'environ 20% pouvaient faire l'objet d'une erreur de voie d'administration. Pour les 41 médicaments hybrides commercialisés en France au moment de l'étude, 14 présentaient un seul risque et 4 en présentaient plusieurs (risque de surdosage ou de sous-dosage, erreur de voie d'administration ou erreur de manipulation). Chaque hybride commercialisé permet d'apporter un réel intérêt par rapport au princeps sans qu'il s'agisse pour autant d'une innovation, en élargissant le profil d'utilisation de la substance active (population pédiatrique, allergie à certains conservateurs, etc.) ou en améliorant les conditions d'utilisation pour le patient ou pour les professionnels. Mais cette interchangeabilité « apparente » soulève des risques. L'étude précise toutefois les risques de surdosage ou sous-dosage se rencontrent principalement avec des médicaments à marge thérapeutique étroite. Ainsi le risque est plus lié au PA en lui-même qu'à la forme hybride du médicament de référence.

* Alertes des autorités sanitaires en lien avec des médicaments hybrides

Plusieurs alertes concernant les risques d'erreurs associés aux médicaments hybrides, récapitulées dans le tableau ci-dessous, ont déjà été diffusées par les autorités sanitaires

Source	Alertes	Produit
EMA	Leuproréline et erreurs de manipulation ; traitements hormonaux substitutifs (THS) et risque de cancer du sein : retour d'information sur le PRAC de mai 2020	LEPTOPROL® 5 mg, implant en seringue pré-remplie
ANSM	Surdosage et overdose d'opioïdes : point sur l'offre thérapeutique de la naloxone en France - Point d'information	NYXOID® 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose
ANSM	Cabazitaxel Accord 60 mg : risque d'erreurs médicamenteuses et de confusion avec JEVTANA®	CABAZITAXEL ACCORD 20 mg/mL, solution à diluer pour solution pour perfusion
ANSM	OXYCODONE (chlorhydrate) RENAUDIN 1 mg/ml et 10 mg/ml, solutions pour perfusion déjà diluées en poches PP : mise à disposition et informations importantes sur le bon usage - Lettre aux professionnels de santé	OXYCODONE RENAUDIN 1mg/mL, solution pour perfusion
ANSM	Médicaments à base de méthotrexate - Recommandations visant à éviter les erreurs de prise potentiellement fatales lors de l'utilisation du méthotrexate dans le traitement des maladies inflammatoires - Lettre aux professionnels de santé	IZIXATE® 12,5 mg/0,25 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli
ANSM	Neofordex® 40 mg (dexaméthasone) : attention au risque d'erreur médicamenteuse avec le nouveau comprimé sans barre de sécabilité	NEOFORDEX® 40 mg, comprimé
ANSM	Gencebok® 10 mg/mL, solution pour perfusion (citrate de caféine) : attention au risque d'erreur médicamenteuse	GENCEBOK® 10 mg/mL, solution pour perfusion
EMA	<u>Alkindi® (hydrocortisone granules in capsules for opening) (europa.eu) : Risque d'insuffisance surrénalienne aiguë lors du passage d'un produit écrasé ou de formulations orales composées d'hydrocortisone à Alkindi (granules d'hydrocortisone en gélules à ouvrir)</u>	ALKINDI® granules

Tableau 23. Alertes sanitaires concernant les médicaments hybrides

b. Risques économiques

Rappelons que pour plus de la moitié des médicaments hybrides étudiés (53%), le médicament de référence appartient par ailleurs à un groupe générique, et que cette proportion atteint 70% pour les médicaments hybrides destinés à « améliorer les pratiques infirmières » et 61% pour les médicaments hybrides permettant d'améliorer l'observance ou la prise en charge du patient, alors qu'elle est comprise entre 30 et 40% pour les médicaments hybrides identifiés comme « copie non bioéquivalente » ou correspondant à une « nouvelle indication ou prise en charge ».

Dans ce contexte, le risque est que la commercialisation du médicament hybride constitue un motif de contournement des économies liées aux génériques à deux niveaux :

- en termes de fixation du prix :
 - o en ville, les règles de fixation du prix des médicaments hybrides n'étant pas encore fixées dans l'accord cadre, ils sont susceptibles d'échapper aux pourcentages d'abattement des prix fixés pour les médicaments génériques, d'autant que par le passé, le CEPS a pu pratiquer des « réévaluations » des ASMR de niveau V ;
 - o dans les établissements de santé : si les hybrides ne sont pas mis en concurrence avec leurs spécialités de référence ou les génériques correspondant, les établissements auront peu de marge de manœuvre pour négocier leurs prix. Si certains permettront un gain de temps infirmier, il est peu probable que ces économies soient sensibles à l'échelle d'un établissement ;
- en termes de prescription : en dehors du cas des médicaments des troubles respiratoires obstructifs, les médicaments hybrides ne sont pas substituables.

3. Contentieux lié aux médicaments hybrides

a. Qualification des équivalents thérapeutiques

i) Hybride versus générique : propionate de fluticasone / salmétérol

* GSK / Mylan

Afin de disposer plus rapidement des spécialités hybrides du SERETIDE DISKUS® (dont le laboratoire exploitant est *GlaxoSmithKline*), l'ANSM avait autorisé l'inscription des spécialités inhalées à base de propionate de fluticasone/salmétérol du laboratoire MYLAN sur le répertoire des groupes génériques. Une décision (*GlaxoSmithKline*, req. n° 440747)(16), datée du 7 juillet 2021, est venue confirmer le droit national et européen. Le laboratoire a demandé l'annulation des autorisations de mise sur le marché délivrées au laboratoire MYLAN pour les spécialités à base de propionate de fluticasone/salmétérol et de la décision du Comité économique des produits de santé fixant les prix limites des ventes au public de ces spécialités. L'identification d'un médicament comme générique d'une spécialité de référence en vue de son inscription au répertoire des groupes génériques se fait à la suite de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, laquelle est subordonnée à la vérification que le médicament remplit les conditions pour être identifié comme générique alors que l'inscription au registre des génériques donne droit de substitution, au pharmacien, dans le respect des règles associées. Or, en l'espèce, les spécialités "Propionate de Fluticasone/Salmétérol Mylan" ont été autorisées en tant que spécialités hybrides. À ce titre, elles ne pouvaient être identifiées comme spécialités génériques de leur spécialité de référence. Cette affaire a entraîné l'annulation de l'inscription des spécialités du laboratoire Mylan concernées, ainsi que la décision du CEPS fixant les prix limites de vente au public pour ces spécialités.

* GSK / Cipla(17)

Dans cette affaire, GSK conteste l'inscription au répertoire des génériques des spécialités « propionate de fluticasone / salmétérol Cipla 125 et 250 mcg ». Ces deux spécialités ont fait l'objet d'essais pré cliniques et cliniques qui ont conclu à la bioéquivalence avec les spécialités de référence ; en effet il est admis que « en matière de médicaments respiratoires avec inhalateur, les études de biodisponibilité sont inadaptées », « il est en effet impossible d'aller prélever dans les poumons pour étudier la diffusion des principes actifs ».

Le rapporteur public souligne l'ambiguïté de la définition du médicament hybride :

- Soit, elle établit une distinction entre les spécialités qui ne répondent pas à la définition de médicament générique (différence d'indications, de dosage, de forme ou de voie) et celles pour lesquelles la bioéquivalence n'a pu être démontrée par des études de biodisponibilité ;
- Soit, elle ne fait référence qu'aux médicaments ne répondant pas à la définition de génériques (et dans ce cas, l'énumération des motifs proposés est qualifiée de surabondante).

Or un médicament générique est défini comme « un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. »

Selon l'interprétation retenue pour la définition des médicaments hybrides, les spécialités Cipla pourraient ou ne pourraient pas être qualifiées de médicaments génériques. Au final, en prenant en compte la substituabilité des médicaments hybrides introduite par la LFSS pour 2019, le rapporteur public a décidé d'annuler l'inscription au répertoire des génériques des spécialités Cipla, du fait que leur bioéquivalence n'ait pas été démontrée par des études de biodisponibilité.

À noter que l'analyse des spécialités hybrides réalisée dans le cadre de cette thèse a mis en évidence certaines incohérences dans la qualification des produits issue des autorités sanitaires :

DCI	Hybride	Spécialité de référence	Commentaire
<i>Kétotifène</i>	KETAZED® 0,25 mg/mL, collyre en flacon = ZAGRAPA®	ZALERG® 0,25mg/ml collyre en flacon	ZAGRAPA® inscrit répertoire génériques (groupe ZADITEN®) ZAGRAPA® = KETAZED®
<i>Calcipotriol/ bétaméthasone</i>	CLOSALIS® gel 50 µg/0,5mg/g	DAIVOBET® pommade 50µg / 0,5 mg/g	CLOSALIS® présent au répertoire des génériques alors que l'avis CT le qualifie d'hybride
<i>Clomipramine (chlorhydrate)</i>	Clomipramine (chorhydrate) MYLAN 10 mg comprimés pelliculés	ANAFRANIL® 10mg comprimés	Groupe générique clomipramine 10 mg Cette spécialité est essentiellement similaire à la spécialité de référence ANAFRANIL® 10 mg, comprimé enrobé (clomipramine). Jusqu'à présent, l'indication « traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte » n'était validée que pour la spécialité de référence ANAFRANIL®, Cette indication n'étant désormais plus protégée par des raisons de propriété intellectuelle, elle a pu être intégrée dans le RCP de la spécialité clomipramine (chlorhydrate) MYLAN 10 mg, comprimé pelliculé).
<i>Dropéridol</i>	Dropéridol KALCEKS 1,25 mg/mL solution injectable en ampoule	XOMOLIX® solution injectable 2,5mg/ml	Groupe générique contenant dropéridol KALCEK 2.5mg/ml (G) et XOMOLIX® 2.5mg/ml (R)) Groupe générique contenant DROLEPTAN® 2,5 mg/1 ml (R) et Aguetant / Arrow / Hikma / Panpharma DROPERIDOL KALCEK 1.25mg/ml est un hybride (H) de la spécialité de référence XOMOLIX® (dropéridol) 2,5 mg/ml (R)
<i>Fludrocortisone</i>	Fludrocortisone (acétate) ACCORD 0,1 mg, comprimé sécable	FLORINEF ACETAAT comprimés 0,1mg	Cette spécialité est, conformément à la procédure prévue à l'article R.5121-29-1 du code de la santé publique, un euro générique de la spécialité de référence « FLORINEF (fludrocortisone) 0,1 mg, Tablet » autorisée en Suède et non autorisée en France. À ce jour, il existe une seule spécialité à base de fludrocortisone par voie orale autorisée et inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités en France, la spécialité FLUCORTAC® 50 µg (fludrocortisone), comprimé sécable, médicament hybride de la spécialité « FLORINEF ACETAAT (fludrocortisone) tablette 0,1 mg » autorisée aux Pays-Bas
<i>Monoxyde d'azote</i>	MONOXYDE D'AZOTE MESSER 800 PPM (V/V), gaz médicinal comprimé	INOMAX® gaz pour inhalation, bouteille 800 ppm	AMM obtenue selon article 10,1 donc générique ? MRI index dit hybride

Tableau 24. Détails des incohérences de qualification des hybrides par les autorités sanitaires

ii) Hybride versus générique versus biosimilaire : tériparatide

En février 2024, une requête a été émise par le laboratoire Eurogenerics (EG Labo) à l'encontre du laboratoire Servier, pour la commercialisation du tériparatide Biogaran. Celle-ci fait suite à une première requête, déjà déposée en 2022 par le laboratoire Theramex France (18).

En 2020, le directeur général de l'ANSM a soutenu la décision de créer le groupe générique du FORSTEO® 20µg/80µL en solution injectable en seringue préremplie, et d'y inclure le tériparatide Biogaran 20µg/80µL en solution injectable en seringue préremplie. À ce titre, les laboratoires Eurogenerics et Theramex France, respectivement titulaires des AMM pour le MOVYMIA® et le LIVOGIVA®, tériparatide en solution injectable en cartouche, ont décidé de déposer une requête au Conseil d'État contestant la création du groupe générique du FORSTEO® 20µg/80µL ainsi que l'inscription du tériparatide Biogaran 20µg/80µL au registre des génériques du FORSTEO® 20µg/80µL.

Pour rappel, les spécialités MOVYMIA® et le LIVOGIVA® suivent le même processus de fabrication que le FORSTEO®, c'est-à-dire qu'ils sont issus d'un procédé impliquant la technologie de l'ADN recombinant, ce qui en fait des spécialités biosimilaires du FORSTEO®. À l'inverse, le tériparatide Biogaran est issu d'une « synthèse chimique », ce qui explique principalement son inscription au groupe générique du FORSTEO®.

L'autorisation de mise sur le marché de cette spécialité soulève quelques problèmes. D'abord, comment qualifier un médicament synthétisé chimiquement dès lors qu'il se veut avoir le même profil pharmacologique qu'un médicament biologique ? Étant donné la nature du FORSTEO®, qui est donc un médicament biologique, il est judicieux de se demander si celui-ci peut être considéré comme un médicament de référence pour un groupe de générique.

L'hypothèse d'une inscription du tériparatide au sein d'un groupe hybride du FORSTEO® aurait aussi pu être envisagée. Pour rappel, un médicament est enregistré sous la procédure hybride dès lors qu'il respecte l'un des critères suivants :

- si la définition du générique ne s'applique pas, au vu des différences de composition qualitative et quantitative en principe actif avec le médicament de référence
- si aucune étude de bioéquivalence n'a été menée ou si celle-ci démontre que la spécialité hybride n'est pas bioéquivalente à la spécialité de référence
- si la voie d'administration, la forme pharmaceutique ou le dosage diffère ou s'il existe une autre indication que celle(s) mentionnée(s) pour le médicament de référence

Or, le téripatatide Biogaran n'entre dans aucun des critères mentionnés ci-dessus, qui plus est, une étude de bioéquivalence a été menée et a permis de démontrer celle-ci. Cependant, puisque le FORSTEO® est un médicament biologique, il est difficile d'envisager une bioéquivalence *stricto sensu*, et celui-ci ne devrait pas, par définition, être considéré comme un médicament de référence pour un groupe de générique. À terme, il serait pertinent de considérer les méthodes de fabrication d'un médicament comme un nouveau critère de détermination pour les médicaments hybrides ou d'envisager d'autres solutions, comme par exemple d'autoriser un médicament biologique à être médicament de référence d'un groupe générique, sans tenir compte des procédés de fabrication.

Par ailleurs, le téripatatide Biogaran a été autorisé selon une procédure décentralisée, autorisant d'emblée sa commercialisation dans plusieurs états-membres de l'UE, étendant ainsi la problématique à tous les états-membres concernés.

D'autres problèmes se posent, notamment en ce qui concerne la substitution. Le téripatatide Biogaran étant un générique, le FORSTEO® est donc logiquement substitué, au détriment des biosimilaires, dont le prix est, en plus de cela, plus élevé, d'après une décision du CEPS, contesté par le laboratoire Eurogenerics dans la même requête.

Le préjudice dénoncé par les laboratoires Theramex France et Eurogenerics, sous tous les motifs décrits ci-dessus, ont été portés devant la Cour de Justice de l'Union européenne, qui doit se prononcer prochainement afin de vérifier le respect des dispositions de la directive 2001/83/CE quant à la procédure décentralisée, mais aussi sur la légitimité d'une demande de procédure simplifiée pour une autorisation de mise sur le marché d'un médicament chimique dès lors que le médicament de référence est un médicament biologique.

b. Autorisation des médicaments hybrides

En ce qui concerne les données émises par le fabricant du médicament de référence, de nombreuses questions peuvent se poser.

- La première concerne le médicament de référence : doit-il avoir fait l'objet d'une autorisation sur la base d'un dossier complet ?

Par exemple, la tobramycine SUN solution pour inhalation est un médicament hybride de la NEBCINE® solution injectable. Le laboratoire SUN, interrogé sur l'équivalence de son produit avec le TOBI® solution pour inhalation, a répondu que « TOBI® ne pouvait pas être utilisé

comme seul produit de référence car il n'a pas été approuvé sur la base d'un dossier complet ». Or la spécialité hybride VANTOBRA® est elle-même une spécialité hybride du TOBI®...

Notons que le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain précise dans son article 10 :

- *Aux fins du présent article, on entend par « médicament de référence », un médicament autorisé au sens de l'article 6, conformément à l'article 8 [dossier complet] ;*
- *Lorsque le médicament ne répond pas à la définition du médicament générique (...), ou lorsque la bioéquivalence ne peut être démontrée au moyen d'études de biodisponibilité ou en cas de changements 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.*

Le médicament de référence d'un médicament hybride doit donc avoir fait l'objet d'un dossier d'AMM complet. Dans le cas du TOBI® solution pour inhalation, qui a obtenu une AMM par reconnaissance mutuelle, les données disponibles sur le MRI index ne permettent pas d'identifier si l'AMM a été octroyée sur la base d'un dossier complet.

- Une autre question peut se poser : dans quelle limite peuvent être utilisés les données pharmacodynamiques et surtout pharmacocinétiques du médicament de référence pour permettre à la spécialité hybride d'être commercialisée ?

Un document, publiée par le cabinet britannique Monckton(19), résume une affaire de 2016, à ce propos. Le laboratoire Sandoz a utilisé les données d'essais de bioéquivalence du laboratoire Napp Pharmaceuticals, afin de pouvoir commercialiser un hybride du TEMGESIC®. Pour rappel, ce dernier médicament, dont la substance active est la buprénorphine, se présentait sous forme de comprimés sublinguaux et était commercialisé depuis 2012 par Schering-Plough. En 2003, Napp Pharmaceuticals a entamé des procédures afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour une nouvelle spécialité, hybride du TEMGESIC®, le BUTRANS®. Alors que le TEMGESIC® se présente sous forme de comprimés sublinguaux, le BUTRANS®, lui, se présente sous forme de dispositif transdermique. Le laboratoire a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans plusieurs états membres de l'Union Européenne, dont le Danemark et le Royaume-Uni, au prix d'un investissement considérable dans le

développement du médicament, en soumettant les données des nombreux essais cliniques ayant permis de démontrer l'efficacité du BUTRANS[®] ainsi que sa bioéquivalence avec le TEMGESIC[®]. Une dizaine d'années plus tard, Sandoz soumet à son tour une demande d'autorisation sur le marché pour le RELETRANS[®], via la procédure allégée relative aux médicaments hybrides, en prenant comme médicament de référence le TEMGESIC[®]. Le laboratoire soumet un essai préclinique attestant de la bioéquivalence entre le BUTRANS[®] et le RELETRANS[®] et se sert des informations obtenues pour la commercialisation du BUTRANS[®] pour expliquer le statut hybride du RELETRANS[®] vis-à-vis du TEMGESIC[®]. La laboratoire Napp Pharmaceuticals a alors saisi le tribunal administratif de l'agence britannique de régulation des médicaments et des produits de santé et a mené des procédures parallèles dans les autres états-membres concernés par la mise sur le marché du RELETRANS[®]. Les législateurs ont statué en faveur de Sandoz en avançant plusieurs arguments. D'abord, l'article 10(3) de la directive 2001/83/EC oblige le laboratoire fabricant à transmettre les résultats des essais précliniques et cliniques « appropriés », mais ne précise rien sur la provenance des essais cliniques ou les commissionnaires de ces essais. Il n'existe donc aucune restriction quant à l'utilisation des données issues de ces essais par un autre laboratoire, à priori. La cour de justice britannique avance aussi qu'il n'est pas nécessaire pour le laboratoire de réaliser plus d'essais que nécessaires entre le médicament de référence et son médicament hybride si les deux médicaments hybrides entre eux sont bioéquivalents, ce qui permet de s'assurer a minima de l'efficacité et de la sécurité du médicament tout en limitant les essais chez l'Homme et l'animal. En outre, la question de la protection des données inhérentes à l'obtention d'un brevet s'est posée. En effet, le Règlement CE 726/2004 du Parlement Européen du 31 mars 2004 précise que la durée effective de protection des données pour un laboratoire commercialisant un princeps ou une thérapeutique innovante est de huit ans. L'article R.5121-28 du CSP précise que, durant cette période, personne n'a accès aux informations concernant l'AMM ni faire référence au dossier d'AMM en question. À cela s'ajoutent deux années supplémentaires, durant lesquelles il est possible de se référer au dossier d'AMM en vue du développement du générique. Ces deux années permettant généralement aux laboratoires génériqueurs de fournir les documents nécessaires en vue de l'obtention de l'AMM, et notamment les résultats des essais de bioéquivalence. Cette période peut être étendue à trois ans (donc, onze ans au total) si le princeps fait l'objet d'une nouvelle indication thérapeutique apportant un bénéfice clinique réel en comparaison aux thérapies existantes. Les législateurs

n'ont pas retenu l'argument du laboratoire Napp selon lequel les données du laboratoire sont protégées puisque celui-ci n'était pas le détenteur de l'AMM du médicament de référence (NB : le TEMGESIC®) et ne pouvait donc pas bénéficier d'une nouvelle période de protection des données. Le Tribunal administratif du Royaume-Uni a décidé de ne retenir aucun des arguments formulés par le laboratoire Napp, et n'a émis aucune restriction quant à la commercialisation du RELETRANS®.

IV. CONCLUSION

La croissance constante des génériques sur le marché du médicament, autant en termes de volume de vente que de chiffre d'affaires, ne cesse d'être soutenue par les autorités. Les génériques ont en effet un impact positif sur les dépenses publiques, de par leur coût, ce qui motive l'émergence des mesures incitatives en direction des prescripteurs et des pharmaciens en particulier. Les réticences dans la population face à la substitution du princeps par le générique se font de moins en moins nombreuses en pratique.

Mais alors que l'enjeu porte encore sur la gestion des dépenses de santé, de nouvelles problématiques émergent ; le vieillissement de la population (au niveau français ou européen) entraîne inévitablement une hausse de patients polymédiqués et la récente crise sanitaire a montré une faille dans l'approvisionnement en substances actives, qui n'a cessé de se creuser jusqu'à aujourd'hui, que les raisons soient logistiques, économiques ou encore géopolitiques. Les copies des médicaments princeps, qu'il s'agisse de médicaments génériques, hybrides ou biosimilaires peuvent permettre, à court et moyen terme, de pallier aux tensions d'approvisionnement menaçant le système de santé actuel et privant certains patients des traitements adéquats. Ils permettent aussi d'élargir l'éventail des possibilités de traitement pour certaines populations, notamment chez les plus jeunes, ou de voir émerger de nouvelles indications pour un traitement donné. Mais ces nouvelles spécialités diffèrent parfois grandement de leurs spécialités de référence, et le risque d'erreur ou de mésusage ne peut être écarté. Ceci est d'autant plus vrai que, peu après la publication d'un registre des hybrides pour certains médicament inhalés, des sociétés savantes ont déjà montré leur désapprobation quant à la substitution de tels traitements. Il va sans dire que, tout comme les médicaments génériques à leur début, les médicaments hybrides vont devoir trouver leur place parmi toutes les possibilités qu'offre déjà le marché pharmaceutique, et leur intérêt, au vu du contexte particulier de ces dernières années, constitue autant un défi d'un point de vue juridique et pour les laboratoires qu'une aubaine pour les patients et le système de santé.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Nos missions - Médicaments princeps. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-princeps>
2. Efficacité et sécurité des médicaments génériques [Internet]. [cité 1 nov 2023]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/pyrenees-orientales/medecin/sante-prevention/medicaments/medicaments-generiques/efficacite-securite-medicaments-generiques>
3. Guidelines on the Investigation of Bioequivalence.pdf [Internet]. [cité 1 nov 2023]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
4. European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-procedural-advice-users-centralised-procedure-generic/hybrid-applications_en.pdf
5. Accord-cadre entre le CEPS et le Leem du 05/03/2021.pdf [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf
6. Rapport d'activité du CEPS - 2022.pdf.
7. Rapport d'activité du CEPS - 2019.pdf.
8. ANSM [Internet]. [cité 28 mai 2024]. Décision du 22/04/2024 - Création du registre des groupes hybrides mentionné à l'article L. 5121-10 du code de la santé publique et inscription dans ce registre. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-22-04-2024-creation-du-registre-des-groupes-hybrides-mentionne-a-larticle-l-5121-10-du-code-de-la-sante-publique-et-inscription-dans-ce-registre>
9. Rémunérations sur objectifs [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/pyrenees-orientales/pharmacien/exercice-professionnel/remunerations/remunerations-sur-objectifs>
10. ANSM [Internet]. [cité 12 mai 2024]. Médicaments sous surveillance renforcée. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/medicaments-sous-surveillance-renforcee>
11. Leclerc E, Fusier I, Paubel P. Les médicaments hybrides en France. État des lieux des médicaments hybrides en France et à l'Assistance Publique–Hôpitaux de Paris. Ann Pharm Fr [Internet]. nov 2021 [cité 26 oct 2023];79(6):664-89. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003450921000614>

12. Le Quotidien du Médecin 11 mai 2023.pdf [Internet]. [cité 16 janvier 2024]. Disponible sur : https://sante-respiratoire.com/wp-content/uploads/2023/05/Le_Quotidien_du_Medecin_Hebdo_20230511.pdf
13. alex@houdz.com. Enquête : près de 5 patients sur 10 ne prennent pas correctement leur traitement inhalateur [Internet]. Association Santé Respiratoire France. 2020 [cité 28 mai 2024]. Disponible sur : <https://sante-respiratoire.com/enquete-traitement-inhalateur/>
14. Molimard M, Raheison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur Respir J* [Internet]. 1 févr 2017 [cité 28 mai 2024];49(2). Disponible sur : <https://erj.ersjournals.com/content/49/2/1601794>
15. Agence de presse médicale. « La SPLF alerte sur les difficultés que peut poser la substitution hybride des traitements inhalés ». 28 février 2023.pdf.
16. Conseil d'État, 1ère - 4ème chambres réunies, 07/07/2021, 440747 [Internet]. 2021 [cité 11 janv 2022]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/ceta/id/CETATEXT000043771315>
17. Revue Droit & Santé numéro 95 - La Revue Droit & Santé [Internet]. [cité 28 mai 2024]. Disponible sur : https://www.leh.fr/edition/p/revue-droit-sante-numero-95-9771769103004_00095
18. Conseil d'État, 1ère - 4ème chambres réunies, 01/02/2024, 462589, Inédit au recueil Lebon [Internet]. Inédit au recueil Lebon. 2024 [cité 28 mai 2024]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/ceta/id/CETATEXT000049084998>
19. Kreisberger R, Chambers M. NO EXCLUSIVITY FOR BRIDGING DATA UNDER ARTICLE 10(3) OF THE MEDICINES DIRECTIVE : R.

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- * D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*
- * 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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- * De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- * En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*
- * De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*
- * De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*
- * De coopérer avec les autres professionnels de santé*

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Le 5 juillet 2024

Signatures :

Étudiant

Président du jury

RÉSUMÉ

L'arrivée des médicaments hybrides sur le marché est une opportunité permettant de palier à plusieurs problématiques qui se posent en termes de santé publique et d'économie de la santé. Mais la législation en ce qui les concerne reste assez méconnue malgré la publication récente d'un registre des groupes hybrides au niveau national. Pourtant, il s'agit d'une catégorie de médicaments ayant un impact économique non négligeable et un fort potentiel en termes de prise en charge des patients. En effet, ceux-ci permettent de développer l'utilisation d'une molécule en facilitant son administration, en réduisant le risque de mésusage ou de mauvaise manipulation, ou encore en permettant d'étendre son utilisation à une nouvelle catégorie de population. L'objectif du travail effectué ici est de faire un point sur la législation entourant les médicaments hybrides et de présenter une liste, qui se veut la plus exhaustive possible, de ceux commercialisés en France et dans l'Union européenne.

HYBRID MEDICINES IN FRANCE : A SITUATION IN 2023

The arrival of hybrid drugs on the market is an opportunity that brings some solutions to the many issues in terms of public health and health economics. However, the legislation governing them remains relatively unknown, despite the recent publication of a national register of hybrid groups. Yet this is a category of medicines with a significant economic impact and great potential in terms of patient care. In fact, hybrid groups make it possible to develop the use of a drug by making it easier to administer, reducing the risk of misuse or mishandling, or extending its use to a new population category. The aim of this paper is to review the legislation surrounding hybrid drugs and to present a list, which is intended to be as exhaustive as possible, of those marketed in France and the European Union.

DISCIPLINE administrative : Droit et économie de la santé – Pharmacie

MOTS-CLES : Pharmacie, Droit, Santé, Économie, Hybride, Médicament

INSERM – UMR 1027, Université Toulouse III – CHU de Toulouse

Directeur de thèse : Dr. Blandine JUILLARD-CONDAT