



# **Equivalence Thérapeutique ou Substitution : rappel des aspects réglementaires**

**Pr Philippe ARNAUD**

**ASSOCIATION BRIE CHAMPAGNE de la PHARMACIE HOSPITALIERE**

**7 Septembre 2023**

# Contexte législatif

16 décembre 2016

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 32 sur 220

## Décrets, arrêtés, circulaires

### TEXTES GÉNÉRAUX

#### MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016  
relative aux pharmacies à usage intérieur

NOR : AFSH1625422R

8 décembre 2020

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 1 sur 96

## LOIS

LOI n° 2020-1525 du 7 décembre 2020 d'accélération  
et de simplification de l'action publique (1)

NOR : ECOX1935404L

L'Assemblée nationale et le Sénat ont adopté,  
Vu la décision du Conseil constitutionnel n° 2020-807 DC du 3 décembre 2020,  
Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit :

### Article L5126-1 du CSP

I.-Les pharmacies à usage intérieur répondent aux besoins pharmaceutiques des personnes prises en charge par l'établissement, service ou organisme dont elles relèvent, ou au sein d'un groupement hospitalier de territoire ou d'un groupement de coopération sanitaire dans lequel elles ont été constituées. A ce titre, elles ont pour missions :

- 1° D'assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1, des dispositifs mentionnés à l'article premier du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 stériles et des médicaments expérimentaux ou auxiliaires définis à l'article L. 5121-1-1, et d'en assurer la qualité ;
- 2° De mener toute action de pharmacie clinique, à savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé mentionnés au 1° et de concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins mentionnée à l'article L. 1110-12, et en y associant le patient ;

.....

- 5° Pour des pathologies dont la liste est fixée par arrêté, de renouveler les prescriptions des patients pris en charge par l'établissement et de les adapter, dans le respect d'un protocole mentionné à l'article L. 4011-4 :

# Un très vieux sujet mais le connaissez vous vraiment !!!!!

	QUESTION	OUI	NON	A	B	C
1	Pouvez-vous substituer le Doliprane par le Dafalgan ?					
2	Depuis quand Les Pharmaciens sont -ils autorisés à substituer ?			1980	1999	1990
3	En quelle année les génériques sont ils arrivés ?			1990	1985	1980
4	Devez vous assurer la stabilité de délivrance chez les patients âgés de plus de			65	75	80
5	Pouvez vous substituer Zovirax 3% pommade ophtalmique par Aciclovir 30 mg/g ?					
6	Pouvez vous substituer 2 Prograf 1mg par Adoport 2 mg ?					
7	La limite de bioéquivalence en général pour un médicament générique est			90-111	80-125	95-105
8	Chez un patient de 80 ans pouvez vous substituer Glucophage 500 mg Merck par Metformine EG 500 mg ?					
9	Chez un patient de 70 ans pouvez vous substituer Tahor 20 mg par Atorvastatine Alter ?					
10	Chez un patient de 45 ans préférez vous substituer Tahor 20 mg par Atorvastatine Crister Pharma ?					
11	En quelle année les médicaments biosimilaires sont -ils arrivés ?			2000	2004	2010
12	Pouvez vous substituer aciclovir 5% crème par aciclovir Arrow 5% crème ?					
13	Pouvez vous substituer Eupantol 40 mg IV par Pantoprazole SUN 40 mg IV ?					
14	Intérêt de substituer Espanola 40 mg IV par Pantoprazole SUN 40 mg IV					
15	Pouvez-vous substituer le Dafalgan comprimé pelliculés par le paracétamol: codéine Biogaran 500mg/30 mg ?					
16	Pouvez-vous substituer le Dafalgan comprimé pelliculés par le paracétamol: codéine Viartis 500mg/30 mg et pourquoi ?					
17	Pouvez vous substituer le Nurofen capsules molles 400 mg par l'ibuprofène 400 mg capsules molles ?					
18	Pouvez-vous substituer le Nurofen 400 mg par l'Advil capsules 400mg ?					
19	Pouvez-vous substituer sans précautions particulières le Durogesic 75 mg par le fentanyl Sandoz chez ?			enfant 3 ans	patient 75 ans	adolescent 17 ans



# Qu'est-ce qu'un médicament générique ?

## CSP Article L5121-1

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

# AMM: PROCÉDURES SPÉCIFIQUES- MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

- Ne concerne que les principes actifs issus de la synthèse chimique
- Inscription au répertoire des génériques de l'ANSM
- Principe de « bioéquivalence » : une identité de la cinétique d'exposition ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC) conduit aux mêmes effets thérapeutiques : borne d'équivalence: 80%-125%
- Dossier d'AMM simplifié incluant une démonstration pharmacocinétique de la bioéquivalence
- Pour les produits à marge thérapeutique étroite bornes d'équivalence 90-111% ex : épilepsie, médicaments anti rejets de greffe,....



# AMM: PROCÉDURES SPÉCIFIQUES- MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

- Les médicaments issus des biotechnologies sont des molécules complexes
- L'approche « générique » (valable pour les médicaments chimiques) n'est pas applicable car :
  - Le profil d'activité et de sécurité ne peut pas être vérifié par les seules analyses physico-chimiques ou biologiques
  - L'étude de bioéquivalence ne permet pas de détecter des différences d'efficacité ou de tolérance entre le médicament de référence et sa copie



# AMM: PROCÉDURES SPÉCIFIQUES- MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

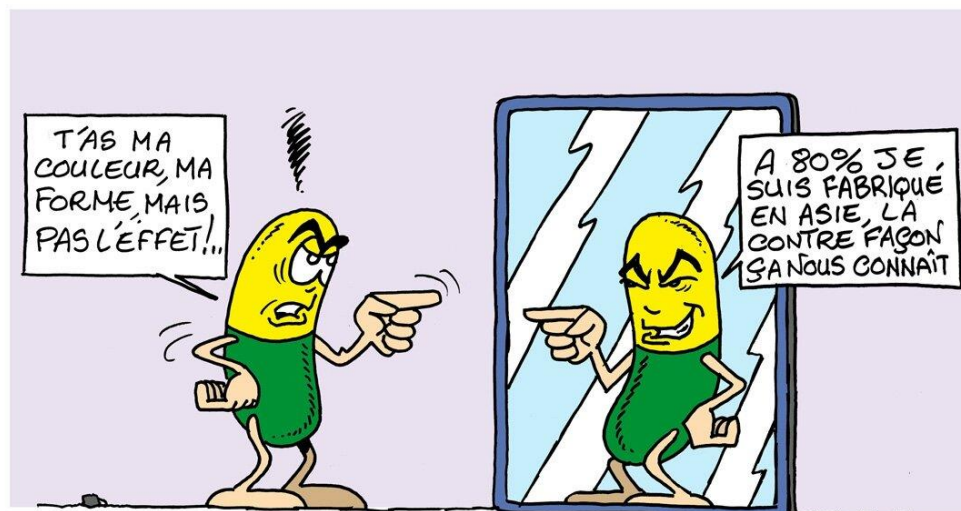
---

- Concept de « médicaments biosimilaires » mis en place en Europe depuis 2004
- Pour les produits biologiques, où l'approche générique n'est pas applicable
- Nécessité de vérifier, chez les patients que l'on retrouve les grandes propriétés pharmacologiques décrites pour le médicament de référence
- Dossier d'AMM spécifique mais comprenant des études animales et cliniques comparant le produit de référence à la « copie »
  
- Concept en évolution : LFSS chaque année !!!!!...
- (..interchangeabilité...)

**REPERTOIRE  
DES MEDICAMENTS GENERIQUES**

**Avril 2023**

## GÉNÉRIQUE : LA CRISE DE CONFIANCE !..



*Siboursier*



# Annexe I : Répertoire des groupes génériques

---

Un groupe générique regroupe une spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques, identifiées comme telles par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé conformément aux dispositions de l'article R. 5121-5 du code de la santé publique.

Pour chaque spécialité, le répertoire indique son nom, son dosage et 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. Le groupe générique mentionne le cas échéant les excipients à effet notoire contenus dans les spécialités.

L'annexe I comprend également les groupes génériques sans spécialité de référence tels que mentionnées à l'article L. 5121-1 5° b) du code de la santé publique.

Les décisions d'inscription au répertoire des groupes génériques (ou portant modification du répertoire des groupes génériques) font l'objet d'une publication officielle sur le site internet de l'ANSM. La liste des médicaments génériques autorisés est disponible dans [ce répertoire sur le site internet de l'ANSM](#). Les spécialités figurant dans le répertoire sont classées par groupes. Chaque groupe comporte une spécialité de référence et ses génériques.

**Décision**  
**Portant modification au répertoire des groupes**  
**génériques mentionné à l'article R. 5121-5 du Code de la Santé Publique**

**La directrice générale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,**

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-1, L. 5121-10, R. 5121-5 et suivants ;

Vu la décision du 15 décembre 2017 modifiée portant inscription au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R.5121-5 du Code de la Santé Publique ;

**DECIDE :**

**Art. 1<sup>er</sup>** – L'annexe I du répertoire des groupes génériques, tel que fixé par la décision du 15 décembre 2017 susvisée est modifiée comme suit :

**I. CREATION DE GROUPE(S) GENERIQUE(S)**

**Dénomination commune : AXITINIB**

**Voie orale**

Groupe générique : AXITINIB 1 mg - INLYTA 1 mg, comprimé pelliculé

	<b>Spécialités pharmaceutiques</b>	<b>Excipients à effet notoire</b>
R	INLYTA 1 mg, comprimé pelliculé, PFIZER EUROPE MA EEIG, PFIZER - PARIS (exploitant).	Lactose.
G	AXITINIB SANDOZ 1 mg, comprimé pelliculé, SANDOZ.	Essentiellement sans sodium, Lactose.

Groupe générique : AXITINIB 3 mg - INLYTA 3 mg, comprimé pelliculé

	<b>Spécialités pharmaceutiques</b>	<b>Excipients à effet notoire</b>
R	INLYTA 3 mg, comprimé pelliculé, PFIZER EUROPE MA EEIG, PFIZER - PARIS (exploitant).	Lactose.
G	AXITINIB SANDOZ 3 mg, comprimé pelliculé, SANDOZ.	Essentiellement sans sodium, Lactose.

**Dénomination commune : AXITINIB**

**Voie orale**

Groupe générique : AXITINIB 5 mg - INLYTA 5 mg, comprimé pelliculé

	<b>Spécialités pharmaceutiques</b>	<b>Excipients à effet notoire</b>
R	INLYTA 5 mg, comprimé pelliculé, PFIZER EUROPE MA EEIG, PFIZER - PARIS (exploitant).	Lactose.
G	AXITINIB SANDOZ 5 mg, comprimé pelliculé, SANDOZ.	Essentiellement sans sodium, Lactose.

**Dénomination commune : AXITINIB**

**Voie orale**

Groupe générique : AXITINIB 7 mg - INLYTA 7 mg, comprimé pelliculé

	<b>Spécialités pharmaceutiques</b>	<b>Excipients à effet notoire</b>
R	INLYTA 7 mg, comprimé pelliculé, PFIZER EUROPE MA EEIG, PFIZER - PARIS (exploitant).	Lactose.
G	AXITINIB SANDOZ 7 mg, comprimé pelliculé, SANDOZ.	Essentiellement sans sodium, Lactose.

**Aout 2023** : Cinq nouveaux groupes génériques ont été créés au sein du Répertoire.

L'antidépresseur amitriptyline fait son entrée dans la liste sous la seule forme de solution buvable 40 mg/ml, avec pour spécialité de référence **Laroxyl**. Même chose pour le méthocarbamol myorelaxant, inscrit uniquement pour la présentation en comprimé dosé à 500 mg (**Lumirelax**).

Deux groupes concernent le produit de contraste gadobutrol, solution injectable par voie intraveineuse en flacon et en seringue préremplie, dont le princeps est Gadovist 1,0 mmol/ml.

Le dernier groupe créé est celui de la trientine dichlorhydrate 200 mg en gélule, principe actif du chélateur de cuivre **Cufence**

# PARACETAMOL

---

**Le statut dérogatoire du Doliprane® est le fruit d'une négociation, intervenue au début des années 2000 entre le ministère de la Santé et le groupe Aventis/Sanofi.**

**La mise en forme du Doliprane® représentait la quasi-totalité de l'activité de l'usine de Lisieux – le principe actif étant importé à 100 % depuis 2008.**

**Le groupe avait fait valoir que l'autorisation de générique entraînerait l'effondrement des ventes, précipitant la fermeture de l'usine et le licenciement de ses 150 salariés. Le ministère avait alors accepté le maintien du statu quo en échange d'une baisse significative du prix, toutefois inférieure à celle de 60 à 70 % qui intervient du fait de la concurrence des génériques.**

Depuis 1999, les pharmaciens sont autorisés à substituer un médicament générique à celui prescrit, à condition que ce médicament soit dans le même groupe générique et que le médecin n'ait pas exclu cette possibilité par l'apposition de la mention « non substituable » sur l'ordonnance accompagnée du motif médical, sous forme d'acronyme, justifiant ce refus de substitution.



# Médicaments à marge thérapeutique étroite

**Arrêté du 20 juillet 2022** , publié le 28 juillet 2022 au Journal officiel, complète la liste des principes actifs entrant dans la composition des médicaments à marge thérapeutique étroite pour lesquels la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe générique peut être exclue.

Deux nouveaux principes actifs sont concernés :

- les antiépileptiques à base de lacosamide (princeps du groupe générique : Vimpat®, Laboratoire UCB)
- les antiépileptiques à base d'oxcarbazépine (1) (princeps du groupe générique : Trileptal®, Laboratoire Novartis).

L'objectif est d'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. La prescription porte alors la mention "non substituable MTE".

Ce nouvel arrêté complète ainsi la liste en annexe de l'**arrêté du 12 novembre 2019** composée des principes actifs suivants : lamotrigine, prégabaline, zonisamide, lévétiracétam, topiramate (\*), valproate de sodium (\*), lévothyroxine, mycophénolate mofétil (\*), buprénorphine, azathioprine, ciclosporine, évérolimus, mycophénolate sodique.

## Que veut dire « médicament à marge thérapeutique étroite » ?

---

**Prendre un médicament à marge thérapeutique étroite signifie que toute variation de dose ou de concentration dans votre organisme, même légère, entraînerait un risque de différence d'efficacité ou de sécurité (par exemple des effets indésirables, potentiellement graves ou une diminution de l'efficacité du médicament). Par exemple, la lévothyroxine est une substance active entrant dans la composition de médicaments à marge thérapeutique étroite.**

# 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 "non substituable (MTE)".

- lamotrigine,
- prégabaline,
- zonisomide,
- lévétiracétam,
- topiramate (\*),
- valproate de sodium (\*),
- lévothyroxine,
- mycophénolate mofétil (\*),
- buprénorphine,
- azathioprine,
- ciclosporine,
- évérolimus,
- mycophénolate sodique,
- lacosamide ;
- oxcarbazépine (\*).

(\* ) sous tarif forfaitaire de responsabilité



## Qu'est-ce qu'un excipient à effet notoire avec contre-indication formelle ?

Les excipients sont des substances sans activité pharmacologique, qui servent à faire parvenir le principe actif dans l'organisme à l'endroit où il doit agir. Ils ont un rôle dans l'absorption et la stabilité du médicament et conditionnent son aspect, sa couleur et son goût. Les médicaments génériques et les spécialités de référence peuvent différer de par leur composition en excipients.

Un excipient est dit « à effet notoire » lorsque la présence de l'excipient peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients.

Tous les médicaments, de référence (encore appelé princeps) ou génériques, sont susceptibles d'en contenir.



## **Annexe III : Liste des excipients à effet notoire**

---

**Cette liste comprend les excipients à effet notoire, c'est-à-dire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. La liste comprend la dénomination, la voie d'administration, la dose seuil et les informations qui figurent dans la notice destinée aux patients, notamment la nature des effets pouvant survenir et les conditions de survenue ainsi que les éventuelles précautions d'emploi du médicament liées à la présence de tels excipients.**

# La substitution en présence d'excipients à effet notoire

---

**Certaines spécialités contiennent un ou plusieurs excipients dits à effet notoire**

**Afin de garantir le meilleur niveau de sécurité, il est utile de prendre en compte les excipients à effet notoire lors de la substitution, sachant que les spécialités de référence peuvent contenir des excipients à effet notoire qui ne sont cependant pas présents dans les spécialités génériques :**

- 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.**

Nom	Mis à jour le	Voie d'administration	Seuil	Information pour la notice	Commentaires
<b>Fructose</b>	<b>09/10/2017</b>	Intraveineuse (IV)	Zéro	<p>Si vous (ou votre enfant) présentez une intolérance héréditaire au fructose (IHF), une maladie génétique rare, vous (ou votre enfant) ne devez pas recevoir ce médicament. Les patients atteints d'IHF ne peuvent pas décomposer le fructose contenu dans ce médicament, et ne doivent pas recevoir ce médicament en raison de risque d'effets indésirables graves.</p> <p>Vous devez informer votre médecin avant de recevoir ce médicament si vous (ou votre enfant) présentez une IHF ou si votre enfant ne peut plus prendre d'aliments ou de boissons sucrées du fait de nausées, de vomissements ou d'effets désagréables tels que des ballonnements, des crampes d'estomac ou la diarrhée.</p>	<p>Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament, sauf en cas de nécessité uniquement.</p> <p>Les bébés et les jeunes enfants (moins de 2 ans) peuvent ne pas avoir été diagnostiqués avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF). Les médicaments (contenant du fructose) administrés par voie intraveineuse peuvent être mortels et doivent être contre-indiqués dans cette population, sauf nécessité clinique impérieuse et en l'absence de solution alternative.</p> <p>L'historique détaillé des symptômes d'IHF doit être obtenu pour chaque patient avant de prescrire ce médicament.</p>
<b>Fructose</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parentérale (autre que IV)	5 mg/kg/jour	Si votre médecin vous a informé(e) que vous (ou votre enfant) présentez une intolérance à certains sucres ou si vous avez été diagnostiqué(e) avec une intolérance héréditaire au IHF, un trouble génétique rare caractérisé par l'incapacité à décomposer le fructose, parlez-en à votre médecin avant que vous (ou votre enfant) ne preniez ou ne receviez ce médicament.	Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.
<b>Galactose</b>		Orale, parentérale	Zéro	Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.	Proposition de RCP : Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose (ex. : galactosémie ) <ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose> ne doivent pas prendre ce médicament.
<b>Galactose</b>		Orale, parentérale	5 g	Contient x g de galactose par dose. Ceci est à prendre en compte pour les patients atteints de diabète sucré.	
<b>Glucose</b>		Orale	Zéro	Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.	Proposition de RCP : Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare).
<b>Glucose</b>		Orale, parentérale	5 g	Contient x g de glucose par dose. Ceci est à prendre en compte pour les patients atteints de diabète sucré.	

# Mention "non substituable"

---

Trois situations dans lesquelles un prescripteur peut inscrire la mention "non substituable" suivie de la raison sur une ligne d'ordonnance :

- médicaments à marge thérapeutique étroite, pour assurer la stabilité de la dispensation, lorsque les patients sont effectivement stabilisés avec un médicament (mention "non substituable (MTE)").
- enfants de moins de 6 ans, lorsqu'aucun médicament générique n'a la forme galénique adaptée (mention "non substituable (EFG)").
- patients présentant une contre-indication formelle et démontrée à un excipient à effet notoire présent dans tous les génériques disponibles (mention "non substituable (CIF)").

**Le pharmacien peut également exclure la délivrance par substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe générique, même lorsque le prescripteur n'a pas exclu cette possibilité sur l'ordonnance dans le cas de médicaments à marge thérapeutique étroite, pour assurer la stabilité de la dispensation, lorsque les patients sont effectivement stabilisés avec un médicament (mention à reporter sur l'ordonnance est la suivante : " non substituable (MTE-PH) ".)**

## **La différence d'excipients entre médicament d'origine et médicament générique : une opportunité pour les patients allergiques**

Tous les médicaments (d'origine ou génériques) sont susceptibles de contenir des excipients à effet notoire. Lors de la prescription, le médecin prend en compte la présence éventuelle d'excipients à effet notoire au regard de la situation clinique du patient. Dans certains cas, les médicaments génériques sont conçus sans l'excipient à effet notoire présent dans le médicament d'origine, ce qui présente un intérêt pour les personnes intolérantes à certains excipients.

## **L'utilisation de la mention « non substituable » doit répondre à un besoin réel du patient**

Le droit de substitution du pharmacien ne s'applique pas lorsque, pour des raisons tenant au patient, le médecin inscrit sur l'ordonnance la mention manuscrite « non substituable » en toutes lettres, près du nom du médicament prescrit. La mention « non substituable » doit toujours répondre à un besoin réel du patient.

## **Fournir des informations complémentaires au pharmacien pour une substitution optimale**

Il existe de nombreux cas où des précautions particulières peuvent être communiquées au pharmacien pour améliorer le suivi du traitement. C'est le cas par exemple de patients pour lesquels l'observance pourrait être mise en jeu par un changement de taille, de forme ou de goût (par ex. problème de déglutition chez une personne âgée ou problème d'appétence pour le goût d'un sirop chez un enfant). Le praticien peut alors inscrire une information complémentaire destinée au pharmacien afin que la substitution s'exerce en accord avec les besoins du patient. Le médecin pourra ajouter par exemple : « vigilance sur la taille des comprimés » ou « éviter goût banane ». Cette mention ne doit pas porter sur des informations ayant trait à la pathologie du patient. Un dialogue entre le médecin et le pharmacien peut également s'avérer nécessaire dans certains cas



---

**Substitution par un médicament biosimilaire en officine : quelles sont les règles ?**

---

**La substitution par un biosimilaire est inscrite dans le code de la santé publique (article L. 5125-23-2). Elle peut être mise en œuvre par le pharmacien d'officine, depuis la parution au Journal officiel du 14 avril 2022 d'un arrêté qui fixe la liste des deux premiers groupes biosimilaires substituables.**

# Quels sont les biosimilaires substituables ?

---

**Les deux premiers groupes biologiques similaires pour lesquels la substitution est possible sont :**

**le filgrastim :**

- dont le médicament biologique de référence est Neupogen®,**
- et les biosimilaires sont Accofil®, Nivestim®, Tevagrastim® et Zarzio® ;**

**le pegfilgrastim :**

- dont le médicament biologique de référence est Neulasta®,**
- et les biosimilaires sont Cegfila®, Fulphila®, Nyvepria®, Pelgraz®, Pelmeg® et Ziextenzo®.**



# Quelles sont les conditions de la substitution ?

---

**Le pharmacien peut délivrer un biosimilaire par substitution au médicament biologique prescrit lorsque :**

- le médicament biologique similaire à délivrer appartient au même groupe biologique similaire que le médicament biologique prescrit ;**
- le groupe biologique similaire figure sur une liste fixée par un arrêté conjoint des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale, pris après avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).**

---

**La substitution est possible si le prescripteur ne l'a pas exclue par une mention expresse et justifiée.**

**Elle 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.**

**Lorsqu'un grand conditionnement est disponible pour la forme biologique similaire du médicament et que le traitement est prescrit pour une durée d'au moins trois mois, y compris par renouvellement multiple d'un traitement mensuel, le pharmacien délivre un grand conditionnement.**

# Quelles sont les modalités de cette substitution ?

---

La substitution peut intervenir en début ou en cours de traitement. Elle peut être effectuée par un pharmacien d'officine.

Le pharmacien doit :

- informer le patient et le prescripteur de cette substitution ;
- la faire figurer dans le Dossier Pharmaceutique (DP) du patient ;
- inscrire le nom du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance ;
- procéder à l'enregistrement du nom du médicament délivré par substitution et son numéro de lot par tout moyen adapté. Cela peut être effectué dans le logiciel de l'officine si cette fonctionnalité est opérationnelle.

Aujourd'hui, à la différence de la substitution d'un générique, il n'existe pas de dispositif contraignant pour le patient en cas de refus de la substitution par un biosimilaire (notamment, le tiers payant est applicable, même en cas de refus du biosimilaire).

## Quelle différence entre « substitution » et « interchangeabilité » ?

---

- **La substitution par un biosimilaire peut être opérée par le pharmacien d'officine pour deux molécules : filgastrim et pegfilgastrim.**
- **L'interchangeabilité est réalisée par un médecin et consiste à remplacer, en cours de traitement, un médicament biologique de référence par un médicament biosimilaire ou, inversement, de remplacer un biosimilaire par un autre, avec l'accord du patient**

## Médicaments hybrides : une catégorie différente des génériques

---

**L'article L5121-1 du CSP définit la spécialité hybride (par rapport à une spécialité de référence) 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".***

**À la différence de la spécialité générique, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'une spécialité hybride repose au moins pour partie sur les résultats des essais précliniques et cliniques appropriés déterminés en fonction de ces différences**

# D'un point de vue pratique

---

**Les modifications apportées aux médicaments hybrides par rapport aux spécialités de référence peuvent porter sur les éléments suivants :**

- le conditionnement (plus adapté à l'utilisation par exemple),**
- le dosage (facilitant l'observance par exemple),**
- la forme galénique (présentation du médicament sous forme de solution buvable plutôt qu'en comprimé par exemple),**
- le dispositif médical associé à la substance active (plus facile d'emploi).**

		Autorisés en France <i>n</i> = 85	Commercialisés en France <i>n</i> = 41
Nombre de motifs	1 motif	52 (61 %)	26 (64 %)
	2 motifs	21 (25 %)	10 (24 %)
	≥ 3 motifs	12 (14 %)	5 (12 %)
Non-bioéquivalence		11 (13 %)	6 (15 %)
Voie d'administration différente		21 (25 %)	9 (22 %)
Forme galénique différente		40 (47 %)	19 (46 %)
Formulation différente		9 (11 %)	5 (12 %)
Dosage différent		31 (36 %)	13 (32 %)
Indication différente		19 (22 %)	8 (20 %)
Autres		2 (2 %)	2 (5 %)

HYBRIDE (DCI)	SMR	ASMR	Différence(s) PRINCEPS par rapport au princeps	SMR	ASMR	Situation du princeps	Evaluation de l'hybride			
							Catégorie	Nombre d'intérêts	Nombre de risques	
Aciclovir Agepha® 30 mg/g, pommade ophtalmique	Important	V	B	Zovirax® 3 % pommade ophtalmique	Important		MON	Générique (-)	0	0
Adoport® 2 mg, gélule (tacrolimus) (*) (**)	Important	V	D	PROGRAF® 0,5 mg, 1 mg et 5 mg, gélule	Important	III	MON	Générique (+)	1	0
Alkindi®, granulés en gélules à ouvrir (hydrocortisone)			D / G / I	HYDROCORTISONE Auden Mckenzie® 10mg comprimé			MON	Générique (+)	2	0
Amglidia® 0,6 mg/mL ou 6 mg/mL, suspension orale (glibenclamide) (**)	Important	IV	D ext ped / G / I ext ped	DAONIL® 5mg, comprimé	Important		GG	Nouveau médicament	3	1
Amlodipine Cevibra® 1 mg/mL et 2 mg/mL, solution buvable	Important	V	D / G	Amlor® 5 mg et 10 mg, gélule	Important		GG	Générique (+)	2	0
Anagrelide Mylan® 1 mg, gélule			D	Xagrid® 0,5 mg, gélule	Important	IV	GG	Générique (+)	1	0
Armisate®, solution à diluer pour perfusion (pemetrexed)			G	ALIMTA® 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion	Important	III / IV / V	GG	Générique (+)	1	0
Atosiban 6,75 mg/0,9 mL, seringue préremplie	Important	V	G	TRACTOCILE® 37,5 mg/5ml, solution injectable IV	Important		GG	Générique (+)	1	0
Bendamustine Reddy® 180 mg/4 mL solution concentrée à diluer pour perfusion (*)	Important	V	G	LEVACT® 2,5 mg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Important	V	GG	Générique (+)	1	0



# Organisation du registre des groupes hybrides

---

Sur le modèle du répertoire des génériques et de la liste de référence des groupes biologiques similaires, le registre des groupes hybrides est confié à l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé).

Médicaments pouvant faire l'objet de groupes inscrits au registre des groupes hybrides *Journal officiel* du 14 avril 2022 : médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires - Adrénergiques en inhalation (classification ATC : R03A)

•médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires - Autres médicaments en inhalation pour les maladies obstructives des voies respiratoires (classification ATC : R03B)

## **Article L.5125-23 du CSP - dernier alinéa du II**

---

**Un arrêté des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale précise, après avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, les situations médicales dans lesquelles la substitution peut être effectuée par le pharmacien au sein d'un groupe hybride.**

# Médicament *me-too*

Un médicament *me-too* (ou médicament similaire) est un médicament qui appartient à la même classe thérapeutique qu'un médicament de référence protégé par brevet, mais qui bénéficie d'innovations et de modifications mineures suffisantes pour qu'il ne soit pas considéré comme un générique.

**Amitriptyline, paroxetine, diazepam, enalapril, propranolol, atorvastatin, ranitidine, Stereoisomers types de me-too mais génériques pour certains : escitalopram, esketamine, and esomeprazole,.....**

Statin	Year of earliest publication <sup>a</sup>	Marketing company <sup>b</sup> , brand name	CYP metabolism
Lovastatin <sup>d</sup>	1976	Merck, Sharp & Dohme, Mevacor	3A and 2C8
Simvastatin	1986	Merck, Sharp & Dohme, Zocor	3A4
Pravastatin	1986	Sankyo Pharm Inc., Pravachol	-
Atorvastatin	1990	Pfizer, Lipitor	3A4
Fluvastatin	1990	Novartis, Lescol	Mostly 2C9 (also 3A4 and 2C8)
Cerivastatin <sup>e</sup>	1996	Baycol, Baycor	2C8 and 3A4
Pitavastatin	1997	Kowa Pharmaceuticals, Livalo	2C9
Rosuvastatin	2001	AstraZeneca, Crestor	2C9

Certains biosimilaires peuvent en faire partie. Erythropoietine Recombinante humaine (epoetin et suffixes, epoetin alfa, beta, omega, zeta).

# Equivalence thérapeutique

En France, la notion d'équivalence thérapeutique est un concept polysémique, tantôt fondé sur une démonstration de l'identité entre deux spécialités pharmaceutiques (génériques, groupes génériques et biosimilaires), tantôt fondé sur une hiérarchisation de l'arsenal thérapeutique disponible dans une indication donnée. De multiples instances officielles établissent de telles équations d'équivalence, qui ont des conséquences à toutes les étapes de la vie du médicament : accès au marché, substitution, remboursement, prix, information des prescripteurs. Tout en s'appuyant sur des critères sanitaires, la définition d'une équivalence thérapeutique poursuit des objectifs principalement économiques.

L'efficacité de ce dispositif est conditionnée par l'acceptation des équivalents par les différents acteurs (professionnels et patients), ce qui nécessiterait une information adaptée.



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2018

ÉLABORATION D'UN OUTIL D'ÉQUIVALENCE THÉRAPEUTIQUE AU CHU  
GRENOBLE ALPES CONCERNANT DIFFÉRENTES CLASSES MÉDICAMENTEUSES  
CARDIOVASCULAIRES

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

DIPLÔME D'ÉTAT

Guillaume DULAC

[Données à caractère personnel]

Luigi LEO

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE




Le : 28/06/2018

### INHIBITEURS DE LA HMG-CoA REDUCTASE

Sources	Dosages équivalents					
	Atorvastatine	Lovastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Simvastatine	Rosuvastatine
A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins - Weng - 2009 - Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics			20 mg	10 mg		
		10-20 mg	40 mg	20-40 mg	10 mg	
Centre national hospitalier d'études sur le médicament, 2005	10 mg	40-80 mg	80 mg		20 mg	
	10 mg		80 mg	40 mg	20 mg	5 mg
	20 mg				40 mg	10 mg
	40 mg				80 mg	20 mg
Equivalences entre les statines, Pharmacie Interjurassienne, 2014	10 mg		80 mg	40 mg	20 mg	5 mg
GlobalRPH, 2018		10 mg	20 mg	10 mg	5 mg	
		20 mg	40 mg	20 mg	10 mg	
	10 mg	40 mg	80 mg	40 mg	20 mg	5 mg
	20 mg	80 mg		80 mg	40 mg	5-10 mg
Livret d'équivalences thérapeutiques CH Alpes Léman			80 mg			5 mg
	20 mg					10 mg
Livret d'équivalences thérapeutiques CH Voiron, 2016	10 mg		80 mg	40 mg	20 mg	5 mg
Livret d'équivalences thérapeutiques GHT Genevois Annecy Albanais, 2017			20-40 mg	20 mg		
	10 mg		80 mg		20 mg	5 - 10 mg
Modernized Reference Drug Program of British Columbia, 2016		10 mg	20 mg	10 mg	5 mg	
		20 mg	40 mg	20 mg	10 mg	
	10 mg	40-80 mg	80 mg	40 mg	20 mg	5 mg
	20 mg	80 mg		80 mg	40 mg	5 mg
	40 mg				80 mg	10 mg
Therapeutic Interchange Program and Prescription Interpretations at Vancouver Community of Care, Clinical Services Unit Pharmaceutical Sciences Vancouver Acute, Avril 2018						20 mg
	10 mg	40 mg	80 mg	40 mg	20 mg	5 mg

# OMS

ATC codes: C10AA01

Indication	Mixed hyperlipidaemia <span>ICD11 code: 5C80.2</span>
INN	Simvastatin
Medicine type	Chemical agent
List type	Core
Additional notes	For use in high-risk patients
Formulations	Oral > Solid: 5 mg ; 10 mg ; 20 mg ; 40 mg
EML status history	First added in 2007 (TRS 946) Changed in 2021 (TRS 1035)
Sex	All
Age	Adolescents and adults
Therapeutic alternatives	<a href="#">atorvastatin</a> (ATC codes: C10AA05) <a href="#">pravastatin</a> (ATC codes: C10AA03) <a href="#">fluvastatin</a> (ATC codes: C10AA04) <a href="#">lovastatin</a> (ATC codes: C10AA02)
Patent information	Patents have expired in most jurisdictions <a href="#">Read more about patents.</a> 
Wikipedia	<a href="#">Simvastatin</a> 
DrugBank	<a href="#">Simvastatin</a> 

## *Objectifs de substitution*

---

**Les pharmaciens sont encouragés à substituer les médicaments d'origine par des médicaments génériques et des objectifs sont fixés depuis 2006, dans le cadre de la convention nationale entre l'Assurance Maladie et les pharmaciens.**

**L'objectif de taux de substitution fixé par les pouvoirs publics est aujourd'hui de 90 %**



# Achat/Rétrocession et Génériques

Les médicaments rétrocédables comme les médicaments onéreux ne peuvent pas être facturés à l'assurance maladie au-delà du prix de cession.

Si un établissement de santé achète un médicament inscrit sur la liste de rétrocession ou sur la liste hors T2A à un prix supérieur au prix de vente déclaré ou au prix de cession, le différentiel de coût est alors supporté par l'établissement de santé. Dans ce cas, l'établissement n'a aucun intérêt à pratiquer la rétrocession hospitalière.

**A contrario, si un établissement de santé achète une de ces spécialités pharmaceutiques à un prix inférieur au prix déclaré, il peut le facturer sur la base du prix de vente déclaré. Dans le cas des médicaments rétrocedés, le différentiel de coût est alors conservé intégralement par l'établissement.**

**Dans le cas des médicaments onéreux, il y a partage du bonus entre l'assurance maladie et l'établissement : l'établissement est remboursé par l'assurance maladie sur la base du montant facturé par l'hôpital majoré d'une partie de la différence (marge d'intéressement fixée par l'arrêté du 9 mai 2005 à 50 %).**



## Certification des logiciels d'aide à la dispensation de pharmacie à usage intérieur

Référentiel fonctionnel

Validé par le Collège le 22 septembre 2022

sept. 2022

### 8.5.3. Les Systèmes d'Aide à la décision indexée par Médicaments (SAM)

Le LAD permet l'utilisation d'un Système d'Aide à la décision indexée par Médicament (SAM) référencé par la HAS.

Chaque système d'aide à la décision indexée par médicament (SAM) référencé par la HAS est caractérisé par :

- Un identifiant pour une identification sans équivoque du SAM ;
- Le ou les médicament(s) ainsi que les substances actives concernés par le SAM. Ils constitueront de(s) " médicaments index " formulé(s) soit en nom de spécialité pharmaceutique, soit en dénomination commune (DC) ;
- Le message à destination de l'utilisateur exprimé en français ;
- Les conditions de déclenchement dans le LAD ;
- Le cas échéant, les spécialités pharmaceutiques proposées en remplacement ;
- La possibilité pour le pharmacien de maintenir sa dispensation ;
- L'institution qui assume le message avec son logo ;
- Les logiciels de soins ciblés
- Le document de référence qui soutient la validité du message ;
- La date de validation et d'actualisation du SAM.

N° critère	Formulation du critère V2022	Description/Cas d'usage
134 (CE)	Le <u>LAD</u> doit permettre l'affichage du message d'un <u>Système d'aide à la décision indexée par médicament (SAM)</u> lorsque les conditions de déclenchement du <u>SAM</u> sont réunies.	Fonctionnalité exigée à l'alinéa 15 de l'article R. 161-76-4 du code de la sécurité sociale.  Exemple de condition d'affichage d'un message de <u>SAM</u> : - Si le SAM concerne une précaution sur la prescription d'un médicament précis en solution buvable chez l'enfant de moins de 6 ans, les conditions attendues sont réunies si la prescription comporte le médicament buvable en question et si l'âge du patient est inférieur à 6 ans. Par conséquent le message destiné à l'utilisateur s'affiche.
135 (CE)	Le <u>LAD</u> doit permettre l'exploitation d'un Système d'aide à la décision indexée par médicament (SAM) en proposant notamment une alternative thérapeutique aux "médicaments index" proposés par le <u>SAM</u> .	Le message retourné par le SAM propose de remplacer un médicament par un autre et le LAD est capable de prendre en compte cette alternative.

# CAQES: Bon usage des médicaments, des produits et des prestations

---

## **Indicateurs régionaux**

**Recours aux médicaments biosimilaires**

**Recours aux médicaments génériques**

# Stabilité de la dispensation auprès des personnes âgées de plus de 75 ans dans le traitement des pathologies chroniques

Conscients des risques potentiels de confusion pouvant être entraînés par un changement de conditionnement ou de forme galénique auprès des personnes âgées, les pharmaciens se sont engagés dans le cadre de la convention nationale avec l'Assurance Maladie à assurer la stabilité de la dispensation auprès des personnes âgées de plus de 75 ans, sur un certain nombre de molécules utilisées dans le traitement des pathologies chroniques : diabète de type 2, hypercholestérolémie, HTA, insuffisance cardiaque chronique...

Les 14 molécules ou associations de molécules concernées à ce jour font partie des indicateurs de la Rosp pharmaciens :

- atorvastatine,
- clopidogrel,
- duloxétine,
- escitalopram,
- gliclazide,
- lercanidipine,
- metformine,
- montélukast,
- pravastatine,
- quetiapine,
- ramipril,
- repaglinide,
- rosuvastatine,
- simvastatine.

**Elle marque une ambition inédite sur l'évolution du rôle du pharmacien d'officine au sein du système de santé**

Journal officiel :arrêté du 31 mars 2022, la convention est entrée en vigueur le 7 mai 2022.

# PROPOSITIONS ABCPH

**Au sein de chaque GHT et inter GHT**  
**Faire lien avec cliniques privées**  
**Faire lien avec EPHAD**  
**Faire lien avec Pharmacien Officine**

**Créer répertoire des équivalents thérapeutiques**  
**Analyse du nombre de switch en conciliation d'entrée des patients**  
**Nombre de patients allergique à un excipient à effet notoire : Aucun ?**  
**Liste des génériques admis dans livrets**  
**Analyse des achats génériques vs princeps**  
**Analyser ruptures Génériques et Biosimilaires vs princeps**  
**Analyse prescriptions PHEV : Génériques et Biosimilaires**  
**Faire enquête patient en rétrocession sur génériques et biosimilaires**  
**Lien avec pharmacien officine pour éviter switch multiples génériques ou biosimilaires**

**Article 51 si possible**



# Et mes réponses !!

	QUESTION	OUI	NON	A	B	C
1	Pouvez-vous substituer le Doliprane par le Dafalgan ?					
2	Depuis quand Les Pharmaciens sont -ils autorisés à substituer ?			1980	1999	1990
3	En quelle année les génériques sont ils arrivés ?			1990	1985	1980
4	Devez vous assurer la stabilité de délivrance chez les patients âgés de plus de			65	75	80
5	Pouvez vous substituer Zovirax 3% pommade ophtalmique par Aciclovir 30 mg/g ?					
6	Pouvez vous substituer 2 Prograf 1mg par Adoport 2 mg ?					
7	La limite de bioéquivalence en général pour un médicament générique est			90-110	80-125	95-105
8	Chez un patient de 80 ans pouvez vous substituer Glucophage 500 mg Merck par Metformine EG 500 mg ?					
9	Chez un patient de 70 ans pouvez vous substituer Tahor 20 mg par Atorvastatine Alter ?					
10	Chez un patient de 45 ans préférez vous substituer Tahor 20 mg par Atorvastatine Crister Pharma ?					
11	En quelle année les médicaments biosimilaires sont -ils arrivés ?			2000	2004	2010
12	Pouvez vous substituer aciclovir 5% crème par aciclovir Arrow 5% crème ?					
13	Pouvez vous substituer Eupantol 40 mg IV par Pantoprazole SUN 40 mg IV ?					
14	Intérêt de substituer Espanola 40 mg IV par Pantoprazole SUN 40 mg IV				pas de sodium	
15	Pouvez-vous substituer le Dafalgan comprimé pelliculés par le paracétamol: codéine Biogaran 500mg/30 mg ?					
16	Pouvez-vous substituer le Dafalgan comprimé pelliculés par le paracétamol: codéine Viatris 500mg/30 mg ?			lactose		
17	Pouvez vous substituer le Nurofen capsules molles 400 mg par l'ibuprofène 400 mg capsules molles ?					
18	Pouvez-vous substituer le Nurofen 400 mg par l'Advil capsules 400mg ?					
19	Pouvez-vous substituer sans précautions particulières le Durogesic 75 mg par le fentanyl Sandoz chez ?			enfant 3 ans	patient 75 ans	adolescent 17 ans



**Au lieu de me filer du Prozac, ma pharmacienne m'a chanté "Les Chevaliers du Zodiaque" et j'ai rigolé. Comme quoi, les génériques ça marche vraiment !!!**