

Université de Lille

Année Universitaire 2024/2025

UFR3S-Pharmacie

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 07 octobre 2025

Par M Laurent BARAILLE

**LES MEDICAMENTS HYBRIDES : ENJEUX REGLEMENTAIRES, CLINIQUES ET
ORGANISATIONNELS**

Membres du jury :

**Président : Monsieur le Professeur Thierry DINE, Professeur des Universités -
Praticien Hospitalier Faculté de Pharmacie de Lille – Service Pharmacologie,
Pharmacocinétique et Pharmacie clinique**

**Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Professeur Thierry DINE, Professeur
des Universités - Praticien Hospitalier Faculté de Pharmacie de Lille – Service
Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique**

**Assesseur : Monsieur François GILLOT, Maître de Conférences Associé Faculté
de Pharmacie de Lille - Service Droit et Economie pharmaceutique**

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	
-----	------	-------	-------------	--

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Remerciements

À la mémoire de ma mère,
qui m'a toujours soutenu, encouragé,
et qui m'a incité à entreprendre des études de Pharmacie.

Ce travail lui est dédié.

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement **Monsieur le Professeur Thierry Dine**, directeur et président de jury, pour m'avoir accordé sa confiance et pour sa disponibilité tout au long de ce travail.

Je remercie également **Monsieur François Gillot**, assesseur de cette thèse, pour l'attention portée à mon travail.

Merci **Anne-Laure**, pour l'honneur que tu me fais de participer à cette soutenance. Merci pour notre amitié, qui s'est tissée depuis plus de vingt-cinq ans, au fil de nos études communes à Amiens et à Lille puis au cours de toutes ces années. Merci pour ton soutien, ta fidélité et ta bienveillance.

Merci également **Cécile**, pour l'honneur que tu me fais de participer à cette soutenance. Merci de m'avoir fait confiance pour t'accompagner dans l'aventure Rovi. Cela a été un plaisir de travailler avec toi sur un projet aussi passionnant qu'exigeant. Ce travail est l'occasion de clore cette étape de nos vies professionnelles et restera un témoignage de cette période.

Je souhaite exprimer toute ma reconnaissance à ma famille, Caroline, Joseph et Iris, pour leur soutien indéfectible, leurs encouragements constants et leur patience.

À toutes celles et ceux qui ont contribué de près ou de loin à ce cheminement, je vous adresse mes plus sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	12
LISTE DES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION.....	16
1. Contexte général des médicaments en Europe et en France	16
2. Problématique : L'intérêt croissant des médicaments hybrides.....	16
3. Objectifs et méthodologie	17
PARTIE I – LES MÉDICAMENTS HYBRIDES : DÉFINITION ET CONTEXTE	
RÉGLEMENTAIRE	18
1. Définition des médicaments hybrides.....	18
1.1. Une catégorie spécifique entre médicament générique et princeps (1-4)	18
1.2. Objectifs thérapeutiques et intérêts des médicaments hybrides (7) ...	19
2. Cadre réglementaire européen des médicaments hybrides	21
2.1. Une base légale claire : l'article 10(3) de la directive 2001/83/CE (1) ...	21
2.2. La procédure d'évaluation centralisée via l'EMA	23
3. Réglementation française (9).....	26
3.1. La transposition du droit européen	26
3.2. Le registre des groupes hybrides : un outil récent pour guider la substitution (6)	27
3.3. Évaluation médico-économique et remboursement : une reconnaissance encadrée	28
Conclusion de la Partie I.....	30
PARTIE II – OKEDI® : UN EXEMPLE DE MÉDICAMENT HYBRIDE	32
1. La schizophrénie et sa prise en charge	32
1.1. Généralités et épidémiologie (18)	32
1.2. Symptomatologie (19, 20).....	32
1.3. Prise en charge thérapeutique globale (18,21)	35
2. Présentation d'Okedi®	47
2.1. Données générales et positionnement thérapeutique (29,30).....	47
2.2. Composition, galénique et mécanisme d'action (30)	48
2.3. Modalités d'administration et précautions d'emploi (29)	49

2.4. Positionnement clinique par rapport aux alternatives thérapeutiques (10)	51
3. Développement et commercialisation	52
3.1. Contexte de développement (30)	52
3.2. Dossier scientifique et évaluation réglementaire (30)	56
3.3. Lancement, commercialisation et positionnement en France	58
4. Positionnement sur le marché et impact clinique	60
4.1. État du marché des antipsychotiques injectables en Europe et en France (10)	60
4.2. Population cible et indications privilégiées (30)	61
4.3. Bénéfices cliniques attendus (30)	61
4.4. Réception par les professionnels de la santé mentale	62
4.5. Limites et perspectives (34)	63
Conclusion de la partie II	64
PARTIE III – ENJEUX ET PERSPECTIVES DES MÉDICAMENTS HYBRIDES	66
1. Intérêts des médicaments hybrides pour l'industrie pharmaceutique	66
1.1. Prolongation du cycle de vie des principes actifs	66
1.2. Accès facilité au marché	67
1.3. Positionnement marketing spécifique	68
2. Enjeux économiques et d'accès aux soins	69
2.1. Innovation accessible et ciblée	69
2.2. Accessibilité thérapeutique pour les patients	71
3. Perspectives d'évolution du cadre réglementaire et du marché	72
3.1. Harmonisation et clarification des critères européens	72
3.2. Vers une reconnaissance de l'innovation incrémentale ?	72
3.3. Intégration dans les outils de régulation et de prescription	73
Conclusion de la Partie III	73
CONCLUSION GÉNÉRALE	75
BIBLIOGRAPHIE	77

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviation	Signification
AFSSaPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CSP	Code de la Santé Publique
CTD	Common Technical Document
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5e édition
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
EPAR	European Public Assessment Report
HAS	Haute Autorité de Santé
PD	Pharmacodynamie
PK	Pharmacocinétique
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SMR	Service Médical Rendu

INTRODUCTION

1. Contexte général des médicaments en Europe et en France

Le secteur pharmaceutique est un pilier essentiel du système de santé, jouant un rôle central dans l'accès aux traitements et l'amélioration des conditions de vie des patients. En Europe et en France, le développement et la commercialisation des médicaments sont soumis à des réglementations strictes visant à garantir leur qualité, leur sécurité d'emploi et leur efficacité.

Parmi les différentes catégories de médicaments, les spécialités de référence (médicaments princeps), les génériques et les biosimilaires sont bien définies et largement intégrées dans les politiques de santé publique. Cependant, une catégorie intermédiaire a émergé ces dernières années : les **médicaments hybrides**.

Ces derniers se distinguent des médicaments génériques classiques par des différences notables avec le produit de référence, comme une modification du dosage, de la forme pharmaceutique ou de la voie d'administration. Leur développement répond ainsi à des enjeux médicaux, réglementaires et économiques spécifiques.

2. Problématique : L'intérêt croissant des médicaments hybrides

L'essor des médicaments hybrides s'inscrit dans un contexte dans lequel les industriels cherchent à optimiser le cycle de vie des molécules existantes tout en répondant aux besoins des patients et des professionnels de santé.

Contrairement aux génériques, les hybrides ne peuvent pas baser leur autorisation de mise sur le marché uniquement sur une démonstration de bioéquivalence avec le médicament de référence. Des études cliniques complémentaires sont souvent requises, notamment lorsque les modifications apportées peuvent influencer la pharmacocinétique ou l'efficacité thérapeutique du médicament.

Ainsi, plusieurs questions se posent :

- **Quels sont les enjeux spécifiques liés aux médicaments hybrides ?**
- **Comment s'intègrent-ils dans le cadre réglementaire européen et français ?**
- **En quoi constituent-ils une alternative intéressante aux médicaments princeps et aux génériques ?**
- **Quel impact clinique peuvent-ils avoir sur la prise en charge des pathologies concernées ?**

Pour illustrer ces problématiques, cette thèse d'exercice se concentrera sur Okedi® (rispéridone), un médicament hybride indiqué dans le traitement de la schizophrénie, afin de mieux comprendre son positionnement, ses bénéfices et ses implications pour les patients et les soignants.

3. Objectifs et méthodologie

L'objectif de cette thèse est d'analyser le concept des médicaments hybrides, en mettant en lumière les aspects réglementaires, économiques et cliniques qui les entourent.

Pour ce faire, nous nous appuierons sur :

- Une **revue de la littérature** et des textes réglementaires européens et français relatifs aux médicaments hybrides.
- L'**analyse du dossier d'Okedi®**, afin de comprendre son développement, son positionnement et ses impacts dans la prise en charge de la schizophrénie.
- Une **exploration des enjeux économiques et stratégiques** pour l'industrie pharmaceutique et les systèmes de santé.

PARTIE I – LES MÉDICAMENTS HYBRIDES : DÉFINITION ET CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE

1. Définition des médicaments hybrides

1.1. Une catégorie spécifique entre médicament générique et princeps (1-4)

Le **médicament hybride** est une spécialité pharmaceutique définie juridiquement au niveau européen depuis une vingtaine d'années par **l'article 10(3) de la Directive 2001/83/CE**, relative au code communautaire concernant les médicaments à usage humain. Il s'agit d'un médicament **contenant le même principe actif** qu'un médicament de référence (princeps), mais **différant de celui-ci** sur un ou plusieurs aspects essentiels, tels que :

- **La voie d'administration** (par exemple, transformation d'une forme orale en injectable),
- **La forme pharmaceutique** (comprimé versus suspension, ou libération immédiate versus prolongée),
- **Le dosage,**
- **Les indications thérapeutiques autorisées.**

Ces différences ont pour conséquence de **rendre impossible une simple démonstration de bioéquivalence**, comme cela est exigé pour les médicaments génériques classiques. Par conséquent, les médicaments hybrides nécessitent la soumission d'un **dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM)** incluant **des données complémentaires** (cliniques, pharmacocinétiques, pharmacodynamiques ou précliniques), en plus de celles du médicament de référence.

Le dossier soumis aux autorités réglementaires est donc **hybride dans sa structure**. Il combine des **données bibliographiques**, fondées sur l'expérience et les publications du médicament princeps, et des **données originales** produites par le laboratoire demandeur (essais cliniques, études de bioéquivalence renforcées, etc.).

La qualification de médicament hybride est particulièrement utile pour les autorités de santé, car elle permet d'évaluer de manière rigoureuse les différences revendiquées

tout en **accélérant l'accès au marché** par rapport à une procédure complète de médicament innovant.

Par ailleurs, depuis avril 2024, l'**Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)** a officialisé la reconnaissance de cette catégorie à travers la **création du registre des groupes hybrides** (décision du 22 avril 2024). Ce registre identifie clairement les spécialités hybrides sur le marché français et **favorise leur intégration sécurisée dans les pratiques officinales**, notamment en encadrant les possibilités de **substitution** (5,6).

1.2. Objectifs thérapeutiques et intérêts des médicaments hybrides (7)

Les médicaments hybrides répondent à des **besoins spécifiques non satisfaits** par les médicaments princeps ou leurs versions génériques. Ils trouvent leur intérêt à la fois du point de vue :

- **Clinique** : en apportant des solutions adaptées à certaines populations ou à des situations thérapeutiques complexes ;
- **Galénique** : en modifiant la formulation ou la voie d'administration pour en améliorer la tolérance ou l'efficacité ;
- **Stratégique** : en valorisant des substances connues à travers une innovation dite **incrémentale**.

Sans être exhaustif, voici une liste des principaux bénéfices attendus des médicaments hybrides :

► **Amélioration de l'observance thérapeutique**

L'observance est un enjeu crucial dans les pathologies chroniques, comme par exemple en psychiatrie ou dans le traitement du VIH. Les formes à **libération prolongée**, les dispositifs injectables à **action mensuelle ou trimestrielle**, ou encore les formulations **sans nécessité de titration orale**, permettent :

- De **réduire la fréquence des prises**,
- D'assurer une **constance des concentrations plasmatiques**,

- Et de limiter les **oublis ou interruptions volontaires**.

Ce gain en observance peut entraîner des **conséquences directes sur le pronostic clinique**, en permettant de réduire par exemple les risques de rechute ou de réhospitalisation.

► ***Adaptation à des populations spécifiques***

Les médicaments hybrides peuvent répondre aux besoins de :

- **Patients pédiatriques**, nécessitant des formes buvables, orodispersibles ou au dosage ajusté,
- **Sujets âgés ou polymédiqués**, pour qui une voie d'administration simplifiée pourrait limiter les erreurs,
- **Patients présentant des troubles de la déglutition**, ou des handicaps cognitifs.

Dans ces contextes, le **geste thérapeutique pourrait être optimisé**, et l'expérience du soin être ainsi améliorée.

► ***Innovation incrémentale et valorisation industrielle***

Du point de vue de l'industrie pharmaceutique, les hybrides représentent une stratégie de **valorisation d'une molécule mature**, par :

- Le développement de **nouvelles galéniques brevetables**,
- L'extension à **de nouvelles indications thérapeutiques**,
- Ou l'adaptation à **de nouveaux marchés**.

Cette **approche incrémentale** présente un **bon équilibre entre coût de développement, sécurité du produit et potentiel économique**, sans les risques associés au développement d'entités chimiques totalement nouvelles.

Les médicaments hybrides occupent ainsi un **espace stratégique singulier** :

- Moins coûteux que les innovations de rupture,

- Plus différenciés que les génériques,
- Portant un intérêt **clinique ciblé** et **organisationnel réel**, notamment dans les filières de soins spécialisées (ex : psychiatrie, neurologie, infectiologie).

2. Cadre réglementaire européen des médicaments hybrides

2.1. Une base légale claire : l'article 10(3) de la directive 2001/83/CE (1)

Le cadre réglementaire européen applicable aux médicaments hybrides est défini par la **Directive 2001/83/CE** du Parlement européen et du Conseil, qui établit un **code communautaire relatif aux médicaments à usage humain**. Ce texte de référence distingue plusieurs procédures d'enregistrement selon le type de médicament :

- **Article 10(1)** : réservé aux **médicaments génériques**, c'est-à-dire ceux dont la **bioéquivalence** avec un médicament de référence a été démontrée et qui **ne présentent aucune différence substantielle** en termes de composition, forme pharmaceutique ou voie d'administration.
- **Articles 10a à 10c** : concernent les **médicaments bien établis, combinés, ou biosimilaires**, reposant sur la **littérature scientifique**, des **substances connues**, ou une démonstration de similarité biologique (notamment pour les biothérapies).
- **Article 10(3)** : concerne les **médicaments hybrides**, qui ne peuvent pas répondre aux critères du générique en raison d'**écarts significatifs** par rapport au produit de référence, tels que :
 - Un **changement de voie d'administration** (par exemple, transformation d'une forme orale en injectable),
 - Une **modification de la forme galénique** (comprimé en suspension, libération prolongée, etc.),
 - Une **variation de dosage**,
 - Ou une **indication thérapeutique différente**.

Dans ces cas, la simple démonstration de bioéquivalence ne suffit pas. Le demandeur doit fournir :

- Des **justifications cliniques ou précliniques** des modifications apportées,
- Des **études pharmacocinétiques** spécifiques ou des essais cliniques adaptés (souvent de phase I ou II),
- Des **informations complètes sur la qualité pharmaceutique**, qui doit rester équivalente ou comparable à celle du médicament de référence.

Études supplémentaires appropriées requises pour les demandes au titre de l'article 10 de la directive 2001/83/ce ou les demandes d'extension (4) :

a)	Complexe/dérivé de sel/ester différent (avec la même fraction thérapeutique)	Preuve qu'il n'y a pas de changement dans la pharmacocinétique de la fraction, pharmacodynamique et/ou de la toxicité qui pourrait modifier de manière significative le profil de sécurité/efficacité (sinon, à être considérée comme une nouvelle substance active)
b)	Voie/forme pharmaceutique différente (pour l'administration parentérale, il faut distinguer entre les voies intra-artérielle, intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée et autres) i) nouvelle voie d'administration ii) nouvelle forme pharmaceutique (même voie) (conventionnelle ou modifiée)	Données cliniques (sécurité/efficacité), pharmacocinétique, préclinique (par exemple, toxicologie locale), si cela est justifié
c)	Dosage différent, même voie/forme pharmaceutique et posologie	Biodisponibilité (cf. guidelines)

d)	Produits suprabiodisponibles i) mêmes intervalles de dosage mais doses réduites destinées à atteindre les mêmes concentrations plasmatiques/sanguines en fonction du temps	Des études de biodisponibilité peuvent suffire (voir paragraphe 5 de la directive sur la bioéquivalence).
e)	Substances actives associées dans une proportion différente/posologie différente ou si une ou plusieurs sont destinées à une libération modifiée.	Études cliniques comparant les régimes ou dosages existants aux nouveaux, ainsi que des études de biodisponibilité.

NOTICE TO APPLICANTS - VOLUME 2A Procedures for marketing authorisation CHAPTER 1 MARKETING AUTHORISATION
July 2019 – Revision 11 - EUROPEAN COMMISSION HEALTH AND FOOD SAFETY DIRECTORATE GENERAL - Health systems and products Medicinal products

La directive impose également un **délai de protection réglementaire** : le médicament de référence doit avoir été autorisé depuis **au moins huit ans** dans l'Union européenne, afin de respecter la période de protection des données cliniques. La mise sur le marché de l'hybride n'est alors possible qu'au bout de **dix ans**, sauf exception.

Cette approche permet de **favoriser l'innovation ciblée** tout en s'appuyant sur les données disponibles d'un médicament existant, réduisant ainsi les coûts et les délais tout en garantissant la sécurité des patients.

2.2. La procédure d'évaluation centralisée via l'EMA

Le **Règlement (CE) n°726/2004** (2) introduit la **procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché** via l'**Agence européenne des médicaments (EMA)**. Cette procédure est **obligatoire ou accessible** selon plusieurs critères :

Accès automatique à la procédure centralisée :

Selon l'**article 3(3)** du règlement, un médicament hybride doit obligatoirement suivre la procédure centralisée si le médicament de référence a lui-même été autorisé par cette voie.

Dérogation possible :

Si le médicament de référence a été autorisé **par une procédure nationale, décentralisée (DCP) ou de reconnaissance mutuelle (MRP)**, l'EMA peut néanmoins accepter une **demande d'autorisation par procédure centralisée** à condition que :

- Le produit représente une **innovation thérapeutique, scientifique ou technique** significative,
- Ou qu'il réponde à un **intérêt de santé publique** à l'échelle de l'Union (article 3(2)).

Cette flexibilité permet aux hybrides de bénéficier d'une **visibilité européenne**, particulièrement utile pour les médicaments destinés à des pathologies rares ou à fort enjeu de santé publique. C'est le cas, par exemple, d'Okedi®, médicament hybride de la rispéridone orale 4mg (Risperdal®), autorisé initialement via le Royaume-Uni.

Étapes de la procédure centralisée (8)

La procédure centralisée suit un **calendrier réglementaire rigoureux**, généralement d'une durée de **210 jours** hors interruptions (clock stop). Les principales étapes sont :

1. Lettre d'intention de soumission (LoI) :

- a. Doit être adressée à l'EMA entre **6 et 18 mois** avant le dépôt effectif du dossier.
- b. Permet à l'EMA d'anticiper la charge de travail et de désigner les **rapporteurs** du Comité des médicaments à usage humain (**CHMP**).

2. Soumission du dossier CTD (Common Technical Document) :

- a. Le demandeur soumet les **modules 1 à 5**, en particulier :
 - i. **Module 4** : données non cliniques (toxicologie, pharmacologie),
 - ii. **Module 5** : données cliniques (essais, PK/PD, efficacité, tolérance).

3. Évaluation scientifique par le CHMP :

- a. Réalisée sur une période de **120 à 210 jours**, avec une phase de **"clock stop"** permettant au demandeur de répondre aux questions de l'agence.

4. Émission de l'avis du CHMP :

- a. Formulation d'un **avis favorable ou défavorable** à l'AMM, sur la base du rapport scientifique.

5. Décision finale de la Commission européenne :

- a. Sur proposition de l'EMA, l'**AMM est accordée pour l'ensemble du territoire de l'Union européenne**.

Cette procédure garantit une **harmonisation de l'évaluation des hybrides au niveau européen**, en particulier pour les spécialités à potentiel de **diffusion transnationale** ou à **enjeux cliniques élevés**.

Rôle des modules 4 et 5 dans l'évaluation des hybrides

L'évaluation des médicaments hybrides dans la procédure EMA porte une attention particulière sur :

- Les **études de bioéquivalence renforcées**,
- Les **études cliniques pivot** (souvent de phase III),
- Les impacts potentiels sur la **pharmacocinétique (PK)** et la **pharmacodynamie (PD)** de la nouvelle formulation,
- La **sécurité d'emploi** (module 5), notamment en lien avec la nouvelle voie ou forme galénique,
- La **toxicologie des excipients ou du dispositif galénique** (module 4), surtout en cas de technologie innovante.

3. Réglementation française (9)

3.1. La transposition du droit européen

La France, en tant qu'État membre de l'Union européenne, applique le cadre juridique établi par la **Directive 2001/83/CE**, notamment via le **Code de la santé publique (CSP)**, qui transpose les dispositions relatives aux procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La **transposition nationale est assurée** principalement par l'**Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)**.

Les médicaments hybrides peuvent obtenir leur AMM selon deux modalités :

- **Par la procédure centralisée**, obligatoire si le médicament de référence a lui-même été autorisé par cette voie ;
- **Par une procédure nationale** (dans le cas où le médicament de référence a été autorisé localement), suivie d'une éventuelle reconnaissance mutuelle ou décentralisée.

L'évaluation repose, comme pour tout médicament, sur les **trois piliers réglementaires classiques** :

- La **qualité pharmaceutique** (conformité galénique, fabrication, stabilité),
- La **sécurité d'emploi** (toxicologie, pharmacovigilance),
- Et l'**efficacité thérapeutique**, démontrée par des études spécifiques justifiant les différences avec le médicament de référence.

Dans la pratique, les **dossiers hybrides** sont examinés avec **la même rigueur scientifique** que les dossiers de nouveaux médicaments, tout en tenant compte du fait que la substance active est déjà connue.

L'ANSM émet des **autorisations nationales**, mais elle agit aussi comme relais des décisions prises par l'**EMA**, notamment pour l'enregistrement des médicaments autorisés par la voie centralisée.

3.2. Le registre des groupes hybrides : un outil récent pour guider la substitution (6)

Consciente des enjeux d'identification et de sécurité liés à cette nouvelle catégorie de médicaments, l'ANSM a publié le **22 avril 2024** une décision officielle actant la **création du registre des groupes hybrides**, en application de l'**article L.5121-10 du Code de la santé publique**.

Ce registre, **accessible en ligne** sur le site de l'ANSM, fonctionne selon une logique comparable à celle du **registre des groupes génériques**, mais adapté aux spécificités des hybrides. Il poursuit plusieurs objectifs :

- **Encadrer la substitution officinale** entre un médicament hybride et son médicament de référence, ou entre hybrides d'un même groupe ;
- **Sécuriser l'usage des hybrides** en fournissant des informations claires aux pharmaciens et prescripteurs ;
- **Favoriser leur diffusion dans les pratiques cliniques** grâce à une meilleure visibilité réglementaire et à une identification facilitée.

Chaque **groupe hybride** comprend :

- Le **médicament de référence** (princeps),
- Les **médicaments hybrides autorisés**,
- Leurs **caractéristiques galéniques** (forme, voie, dosage),
- Et les éventuelles **restrictions de substitution** (ex. : contre-indications chez les enfants de moins de 6 ans, présence d'excipients à effet notoire, indications spécifiques non superposables).

La **substitution officinale est autorisée, à condition** qu'elle respecte les règles suivantes :

- Le pharmacien doit **informer le patient**,
- Il doit **annoter l'ordonnance** en précisant le médicament délivré en substitution,

- Le prescripteur peut **s'opposer explicitement à la substitution** en mentionnant « non substituable » (avec justification médicale).

Cette nouveauté réglementaire renforce la **traçabilité, la sécurité et l'harmonisation des pratiques** autour des médicaments hybrides, en réduisant les risques d'erreur ou de confusion, notamment dans les cas où les différences galéniques sont importantes.

3.3. Évaluation médico-économique et remboursement : une reconnaissance encadrée

3.3.1. La doctrine de la Commission de la Transparence de la HAS concernant l'évaluation des médicaments hybrides (10-16)

En France, les médicaments hybrides sont soumis à l'évaluation de la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) dans le cadre de leur demande d'inscription au remboursement. Bien qu'aucun document normatif unique ne soit spécifiquement dédié aux médicaments hybrides, la Commission applique une doctrine implicite reposant sur les principes généraux de l'évaluation des médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), conformément aux critères établis de **Service Médical Rendu (SMR)** et d'**Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)**.

En pratique, la CT évalue les médicaments hybrides **au cas par cas**, en fonction des différences revendiquées par rapport au médicament de référence (forme galénique, voie d'administration, dosage ou indication thérapeutique). Lorsque ces différences **n'apportent pas de bénéfice clinique démontré**, les médicaments hybrides sont **évalués selon une logique similaire à celle des médicaments génériques**. Dans ce cas, la Commission attribue en général :

- un **SMR équivalent à celui du médicament de référence**, et
- une **ASMR de niveau V**, traduisant une absence d'amélioration du service médical rendu.

Toutefois, si le laboratoire apporte **des données cliniques ou pharmacoépidémiologiques robustes** démontrant un **bénéfice additionnel** (ex. : meilleure observance, réduction du mésusage, profil de tolérance amélioré), la

Commission peut accorder une **ASMR de niveau IV**, en reconnaissance d'un progrès thérapeutique mineur mais tangible.

Des exemples illustratifs de cette approche peuvent être retrouvés dans plusieurs avis récents de la HAS. Ainsi, dans le cas de **l'aripiprazole en injection prolongée**, dérivé hybride d'une forme orale, la Commission a jugé que l'apport thérapeutique n'était pas démontré en l'absence de données spécifiques, concluant à une ASMR de niveau V (10). À l'inverse, la **buprénorphine LP** (Buvidal), médicament hybride du Subutex, s'est vu attribuer une **ASMR de niveau IV**, notamment en raison de son **intérêt en santé publique** dans la lutte contre le mésusage des opioïdes (11).

Ainsi, bien que les médicaments hybrides bénéficient d'un cadre réglementaire distinct, leur **évaluation par la HAS repose sur une analyse critique des preuves cliniques disponibles**, avec une exigence proportionnelle au niveau d'innovation revendiqué par rapport au produit de référence. Cette **doctrine pragmatique, qui n'en est donc pas authentiquement une**, vise à garantir l'accès à des médicaments sûrs, efficaces et pertinents pour la pratique clinique, tout en maîtrisant les dépenses de santé.

3.3.2. Politique de fixation des prix des médicaments hybrides par le CEPS (17)

En France, la fixation du prix des médicaments hybrides relève du Comité économique des produits de santé (CEPS), dans le cadre des dispositions prévues par le Code de la sécurité sociale. À l'instar de la Commission de la Transparence de la HAS, le CEPS n'a pas publié de doctrine officielle spécifique aux médicaments hybrides. Toutefois, les pratiques observées révèlent une ligne directrice cohérente : **les médicaments hybrides sont généralement considérés comme des produits à valeur ajoutée limitée**, sauf démonstration contraire.

De manière générale, lorsque le médicament hybride **ne présente pas d'amélioration clinique démontrée par rapport au médicament de référence**, le CEPS applique une **politique de décote de 30% du prix** sur celui de la spécialité de référence ou sur celui du générique le cas échéant. Cette approche est cohérente avec une ASMR de **niveau V** attribuée par la HAS, indiquant une absence d'amélioration du service médical rendu. Le prix proposé par le laboratoire peut être **revu à la hausse**, si le fabricant peut apporter la preuve :

- d'un **bénéfice médico-économique**,
- d'un **impact sur l'observance ou la qualité de vie**,
- ou d'un **impact en santé publique**, par exemple dans la lutte contre le mésusage.

Dans les cas où le médicament hybride bénéficie d'une **ASMR de niveau IV ou supérieure**, la négociation du prix peut alors s'effectuer en référence à l'ASMR, avec des modalités similaires à celles d'un médicament innovant, bien que le gain reconnu soit souvent modeste. Toutefois, les médicaments hybrides peinent en pratique à obtenir une valorisation tarifaire significative, sauf à s'inscrire dans une stratégie de santé publique clairement documentée.

Enfin, les médicaments hybrides peuvent également être soumis à des mécanismes spécifiques tels que les **accords de prix conditionnels**, les **références externes** ou les **remises conventionnelles** dans le cadre d'accords commerciaux confidentiels.

Ainsi, la doctrine implicite du CEPS en matière de médicaments hybrides repose sur une **approche économique prudente et rigoureuse**, privilégiant la maîtrise des dépenses et l'absence de survalorisation en l'absence d'innovation démontrée. Elle s'inscrit dans une logique d'efficacité du système de santé, tout en laissant une marge de reconnaissance tarifaire lorsque des données objectives de plus-value sont apportées par le titulaire de l'AMM.

Conclusion de la Partie I

Les médicaments hybrides représentent une catégorie réglementairement bien définie mais encore relativement récente, dont le développement s'intensifie. Ils permettent de valoriser des principes actifs déjà bien connus, tout en répondant à de nouveaux besoins cliniques.

Leur encadrement par les autorités européennes (EMA) et nationales (ANSM) garantit une évaluation rigoureuse de leur sécurité et efficacité. L'exemple de la mise en place du **registre des groupes hybrides** en France illustre la volonté d'intégrer ces médicaments dans une stratégie de santé publique encadrée, notamment pour assurer leur bon usage et leur acceptabilité auprès des professionnels et des patients.

En France, l'évaluation des médicaments hybrides par la Commission de la Transparence de la HAS repose sur une doctrine non codifiée mais bien établie : ces médicaments ne sont reconnus que s'ils démontrent, au-delà des modifications galéniques ou pharmacocinétiques, un bénéfice clinique tangible et pertinent pour la pratique médicale. À défaut, leur valeur ajoutée est jugée comparable à celle d'un générique, ce qui se traduit souvent par une ASMR de niveau V.

Cette approche prudente est également reflétée dans la politique de fixation des prix du CEPS, qui applique par défaut une décote tarifaire par rapport à la spécialité de référence, sauf démonstration formelle d'une plus-value médicale ou médico-économique. En l'absence de bénéfice démontré, la reconnaissance financière reste limitée, ce qui peut freiner le développement de certains hybrides.

En effet, ce positionnement économique soulève parfois des **enjeux de valorisation**, notamment pour les médicaments apportant des bénéfices « invisibles » (meilleure observance, simplification du suivi, adaptation à un usage ambulatoire).

Les autorités de santé pourraient à l'avenir intégrer **des critères organisationnels** dans l'évaluation des hybrides, en valorisant leur **impact potentiel sur les hospitalisations évitées, l'amélioration de l'adhésion thérapeutique, ou la fluidité du parcours de soins**.

Dans la partie suivante, nous illustrerons concrètement cette catégorie à travers l'étude du médicament Okedi® (Risperidone), un antipsychotique hybride indiqué dans la **prise en charge de la schizophrénie**, afin de mieux comprendre ses particularités cliniques, galéniques, réglementaires et économiques.

PARTIE II – OKEDI® : UN EXEMPLE DE MÉDICAMENT HYBRIDE

1. La schizophrénie et sa prise en charge

1.1. Généralités et épidémiologie (18)

La schizophrénie est un **trouble psychiatrique chronique et invalidant**, faisant partie des troubles psychotiques. Elle touche environ **0,7 % de la population mondiale**, soit près de 600 000 personnes en France. Son **incidence annuelle** est estimée entre 15 et 30 nouveaux cas pour 100 000 habitants. Elle débute le plus souvent entre **15 et 30 ans**, avec une survenue légèrement plus précoce chez les hommes que chez les femmes.

Cette maladie représente une **cause majeure de handicap psychiatrique** en raison de son impact durable sur le fonctionnement social, professionnel et familial. Elle est associée à une **espérance de vie réduite d'environ 15 à 20 ans**, due à la combinaison de facteurs somatiques, de comportements à risque (tabagisme, sédentarité, suicide), et d'un accès limité aux soins somatiques.

1.2. Symptomatologie (19, 20)

La schizophrénie est un **trouble psychiatrique polymorphe**, dont la présentation clinique varie selon les individus, l'évolution de la maladie, le contexte et les facteurs de comorbidité. Pour mieux appréhender ce spectre symptomatique, les classifications internationales telles que la **CIM-11** (Classification internationale des maladies, OMS, 2022) et le **DSM-5** (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, American Psychiatric Association, 2013) fournissent des **critères standardisés** permettant le **diagnostic, la codification des actes et la recherche biomédicale**.

Selon ces classifications, la schizophrénie repose sur l'identification de **symptômes caractéristiques persistants** sur une durée significative, avec un **retentissement fonctionnel marqué**. Elle s'organise traditionnellement en **trois grandes dimensions cliniques** : les symptômes **positifs, négatifs et cognitifs**.

◆ Symptômes positifs

Les symptômes dits « positifs » correspondent à une **distorsion ou une amplification du fonctionnement psychique normal**. Ils sont généralement **les plus visibles** lors

des épisodes aigus et constituent **le cœur du diagnostic selon la CIM-11 et du DSM-5**.

Parmi eux, on retrouve :

- **Hallucinations**, principalement auditives (voix commentant, insultant ou donnant des ordres), parfois visuelles ou cénesthésiques. Elles sont typiquement **vécues comme imposées** au sujet.
- **Idées délirantes**, fréquemment paranoïdes (persécution, empoisonnement, complot), mais aussi mystiques, mégalomaniaques, de référence ou de contrôle.
- **Discours désorganisé** : propos incohérents, associations d'idées relâchées, néologismes, digressions.
- **Comportements moteurs ou émotionnels anormaux**, allant de l'agitation psychomotrice à la **catatonie** (stupeur, rigidité, négativisme, mutisme).

Selon le DSM-5, au moins deux de ces symptômes (auxquels il faut ajouter la présence de symptômes négatifs que nous voyons par la suite) doivent être présents durant au moins un mois, dont au moins un des trois suivants : hallucinations, idées délirantes ou discours désorganisé.

La CIM-11, quant à elle, se distingue par une approche plus phénoménologique et transversale, insistant sur la présence de caractéristiques schizophréniques typiques, sans imposer une typologie rigide.

◆ Symptômes négatifs

Les symptômes négatifs reflètent une **perte ou une réduction des fonctions psychologiques normales**. Ils sont souvent **plus discrets**, chroniques, et ont un **impact délétère sur le fonctionnement social et professionnel** du patient.

On distingue :

- **Avolition** : perte de motivation, difficulté à initier ou maintenir une activité dirigée vers un but.
- **Anhédonie** : incapacité à éprouver du plaisir, même dans des activités habituellement gratifiantes.
- **Alogie** : réduction de la fluence et du contenu du discours.
- **Emoussement affectif** : appauvrissement de l'expression émotionnelle, mimique pauvre, voix monocorde.

- **Retrait social** : isolement, perte d'intérêt pour les relations, désengagement des activités habituelles.

Ces symptômes ne sont pas toujours immédiatement repérables, mais leur poids fonctionnel est majeur, car ils compromettent durablement l'autonomie, la réinsertion sociale et la qualité de vie.

Le DSM-5 les reconnaît comme des **critères d'évolution défavorable** et les distingue d'autres syndromes dépressifs ou cognitifs.

La CIM-11, elle, les intègre dans une **approche dimensionnelle**, insistant sur l'évaluation du **niveau de fonctionnement** dans les domaines affectifs, motivationnels et sociaux.

◆ **Symptômes cognitifs**

Les troubles cognitifs dans la schizophrénie sont **centrés sur les fonctions exécutives** et constituent une **dimension fondamentale du trouble**, souvent sous-estimée. Contrairement aux symptômes positifs, ils sont **peu sensibles aux traitements antipsychotiques**, mais ont un **impact profond sur le fonctionnement global**.

Ils incluent :

- **Altération de la mémoire de travail** : difficulté à maintenir et manipuler l'information à court terme (ex. : se rappeler d'une consigne dans une tâche).
- **Troubles attentionnels** : distractibilité accrue, incapacité à maintenir la concentration.
- **Dysfonction des fonctions exécutives** : problèmes de planification, de flexibilité mentale, de raisonnement abstrait.
- **Altération de la cognition sociale** : mauvaise interprétation des intentions d'autrui, manque d'empathie, difficulté à décrypter les expressions faciales ou le langage non verbal.

Le DSM-5 reconnaît les déficits cognitifs comme un facteur prédictif majeur de l'insertion professionnelle et de l'autonomie, et recommande une prise en charge neuropsychologique ciblée.

La CIM-11 les considère comme faisant partie intégrante de l'évolution chronique de la maladie, même en dehors des épisodes aigus.

◆ Synthèse clinique

Symptômes	Manifestations principales	Retentissement
Positifs	Hallucinations, délires, désorganisation, bizarreries	Crise aiguë, hospitalisation
Négatifs	Avolition, anhédonie, alogie, retrait social	Isolement, désinsertion
Cognitifs	Troubles de la mémoire, attention, planification, cognition sociale	Perte d'autonomie, handicap latent

1.3. Prise en charge thérapeutique globale (18,21)

1.3.1. Objectifs de prise en charge

La prise en charge de la schizophrénie poursuit des **objectifs multiples et interdépendants**, qui dépassent largement le seul contrôle symptomatique. Il s'agit d'une approche **globale, continue et personnalisée**, visant à **stabiliser le patient durablement**, à **préserver son autonomie** et à **restaurer sa qualité de vie**. On parle de modèle biopsychosocial.

◆ Réduire l'intensité et la fréquence des épisodes aigus

L'un des premiers objectifs est de **diminuer l'intensité des symptômes positifs**, tels que les hallucinations, les idées délirantes ou la désorganisation de la pensée, qui sont souvent responsables des hospitalisations en urgence. L'administration rapide d'un **traitement antipsychotique** adapté permet généralement une **amélioration significative en quelques semaines**, surtout lors du premier épisode psychotique.

La **prévention des rechutes aiguës** est cruciale, car chaque épisode aggrave le pronostic global. Les récives peuvent induire une **majoration des symptômes négatifs**, une perte de repères chronologique et identitaire, voire une résistance thérapeutique accrue. Il est donc essentiel de **limiter la fréquence des décompensations**, notamment par un **traitement d'entretien régulier**, bien toléré, adapté au mode de vie du patient.

◆ Améliorer le fonctionnement global et la qualité de vie

Le traitement vise aussi à **restaurer le fonctionnement psychosocial**, souvent très altéré, même en dehors des phases aiguës. La schizophrénie affecte la capacité du patient à :

- Maintenir une hygiène de vie stable,
- Communiquer avec autrui,
- Gérer des situations quotidiennes simples (repas, déplacements, emploi du temps).
- L'amélioration des **fonctions cognitives**, de la **motivation** et de l'**engagement dans la relation de soin** constitue donc un objectif central. Il s'agit également d'assurer la **réduction de la souffrance psychique** et des **comorbidités associées** (dépression, anxiété, addiction), souvent sous-diagnostiquées mais très fréquentes.

Une meilleure qualité de vie passe notamment par :

- Une **tolérance optimale du traitement** (moins d'effets secondaires, prise facilitée),
- Une **relation thérapeutique solide**,
- Une **réduction de la stigmatisation** ressentie.

◆ Prévenir les rechutes et les hospitalisations récurrentes

La schizophrénie est une maladie **chronique et évolutive**, marquée par une **alternance de phases de rémission et de décompensation**. L'un des enjeux majeurs est donc de **prolonger les périodes de stabilité**, ce qui passe par :

- Une **adhésion thérapeutique continue**,
- Une **surveillance clinique régulière**,
- L'**anticipation des signes avant-coureurs** de rechute.
- Les hospitalisations répétées sont délétères : elles fragilisent le patient, désorganisent sa trajectoire de vie, et augmentent le risque de rupture sociale. Leur prévention repose notamment sur l'utilisation de **formes galéniques adaptées**, comme les **neuroleptiques injectables à action prolongée (NAP)**, et sur une **coordination renforcée entre soins hospitaliers et ambulatoires**.

◆ Favoriser la réinsertion sociale et professionnelle

La réinsertion est souvent entravée par les **troubles cognitifs résiduels**, le **retrait social**, la **stigmatisation** et l'**isolement**. Elle doit être un **objectif structurant dès les premières phases de traitement**, en lien avec :

- Les équipes de psychiatrie sociale,
- Les travailleurs sociaux,
- Les structures médico-sociales (foyers, SAVS, ESAT...),
- L'entourage familial.

L'objectif n'est pas seulement l'absence de symptôme, mais un **retour à une vie active, insérée, et choisie**. Cela peut passer par :

- Des **ateliers de remédiation cognitive**,
- Une **psychoéducation du patient et de ses proches**,
- Un **accompagnement vers l'emploi adapté ou la formation**,
- L'accès à un **logement stable et accompagné**.

1.3.2. Traitement pharmacologique (22-26)

Le traitement pharmacologique constitue la **pièce angulaire de la prise en charge de la schizophrénie**, en particulier pour la prévention des rechutes, la réduction des symptômes psychotiques aigus et la stabilisation à long terme. Il repose essentiellement sur l'administration d'**antipsychotiques**, qui exercent leur effet en **modulant la neurotransmission dopaminergique**, particulièrement au niveau des voies mésolimbique et mésocorticale. Certains d'entre eux influencent également les voies **sérotoninergiques**, **histaminergiques**, **cholinergiques** ou **noradrénergiques**, ce qui explique la diversité de leurs effets thérapeutiques et secondaires.

◆ Antipsychotiques de première génération (APG)

Les **APG**, également appelés **neuroleptiques typiques (ou classiques)**, comprennent des molécules comme l'**halopéridol**, la **chlorpromazine** ou encore le **zuclopenthixol**. Ils agissent principalement comme **antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2**, ce qui explique leur efficacité sur les symptômes positifs (hallucinations, délires).

Cependant, leur action sur la voie **nigro-striée** du système dopaminergique entraîne de **nombreux effets extrapyramidaux** :

- Parkinsonisme médicamenteux (akinésie, tremblements, rigidité),
- Dystonies aiguës,
- Akathisie (impatience motrice),

Et, à long terme, **dyskinésies tardives**, souvent irréversibles.

Ils sont aujourd'hui **moins utilisés en première intention**, sauf dans certaines situations spécifiques (agitation aiguë, contraintes institutionnelles, etc.), ou lorsque les patients y répondent bien depuis longtemps.

◆ Antipsychotiques de seconde génération (ASG)

Les **ASG**, ou **antipsychotiques atypiques**, ont progressivement remplacé les APG dans la majorité des prescriptions. Ils comprennent :

Risperidone, olanzapine, aripiprazole, amisulpride, quétiapine, clozapine, etc.

Ces molécules se caractérisent par :

- Une **affinité variable pour les récepteurs D2**, souvent plus modérée,
- Une **action sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}**, ce qui pourrait expliquer leur efficacité sur certains **symptômes négatifs et cognitifs**.

Ils présentent un **meilleur profil neurologique**, avec un **risque réduit d'effets extrapyramidaux**, en particulier aux posologies thérapeutiques usuelles.

Toutefois, les ASG ont de profils de tolérance **hétérogènes** :

Certains, comme l'**olanzapine** ou la **clozapine**, sont associés à une **prise de poids importante**, un **syndrome métabolique**, une **hyperlipidémie**, voire un **risque de diabète de type 2**.

D'autres, comme l'**aripiprazole**, ont un **profil métabolique plus favorable**, mais peuvent entraîner une **akathisie** ou une **insomnie**.

Chaque molécule doit donc être choisie en fonction du **profil clinique du patient**, de ses **comorbidités** somatiques, et de ses **préférences individuelles**, dans une logique de **soins partagés**.

◆ Recommandations thérapeutiques (24-26)

Les consensus internationaux (HAS, APA, NICE) recommandent en première intention :

Une **monothérapie antipsychotique**,

À la **posologie minimale efficace**, ajustée progressivement,

Et **réévaluée régulièrement** sur le plan de l'efficacité et de la tolérance.

L'association de plusieurs antipsychotiques est **déconseillée**, sauf dans des cas exceptionnels, en raison de l'augmentation du risque d'effets indésirables sans gain clinique démontré.

Une **réponse thérapeutique partielle** peut justifier un **changement de molécule** ou une **adaptation posologique**, après un délai d'observation suffisant (4 à 6 semaines). En cas de non-réponse à **deux traitements antipsychotiques bien conduits**, on parle de **schizophrénie résistante**.

◆ La place particulière de la clozapine

La **clozapine** est considérée comme le **traitement de référence dans les formes résistantes** de schizophrénie. Elle présente une efficacité supérieure, notamment sur :

Les symptômes positifs réfractaires,

Le risque suicidaire,

Et parfois les symptômes négatifs.

Cependant, son utilisation est **strictement encadrée**, en raison de **risques hématologiques rares mais graves** :

Agranulocytose (0,8 % des cas), nécessitant une **surveillance hématologique hebdomadaire** les 18 premières semaines, puis mensuelle.

Elle expose aussi à :

Une **hypersialorrhée**,

Des **convulsions dose-dépendantes**,

Des **effets métaboliques sévères**.

C'est en partie à cause de ces contraintes, la clozapine reste **sous-utilisée en France**, alors qu'elle est **la seule molécule à avoir démontré une supériorité dans les formes résistantes**.

1.3.3. Problèmes d'observance et solutions (27)

L'**inobservance thérapeutique** constitue l'un des **principaux défis** dans la prise en charge à long terme des patients souffrant de schizophrénie. Elle est définie comme une **adhésion partielle, irrégulière ou interrompue au traitement prescrit**, notamment aux antipsychotiques. Selon les études épidémiologiques, **40 à 60 % des patients** présentent une non-observance significative dans les **12 mois suivant l'instauration du traitement**.

◆ Causes multifactorielles de l'inobservance

Cette problématique est **complexe et multifactorielle**, impliquant des dimensions cliniques, cognitives, sociales et subjectives. Les principales causes identifiées sont :

L'anosognosie (défaut ou manque d'insight) : De nombreux patients souffrant de schizophrénie **ne reconnaissent pas leur maladie**, en raison d'un trouble spécifique de la conscience de soi pathologique. Cela les conduit à **rejeter l'utilité du traitement**, voire à interpréter la médication comme une tentative de contrôle ou de manipulation.

Les effets indésirables gênants : Les antipsychotiques peuvent induire des effets secondaires notables :

Sédation ou fatigue chronique ;

Prise de poids importante, parfois perçue comme stigmatisante ;

Troubles métaboliques, à l'origine d'inconfort ou d'anxiété somatique ;

Troubles sexuels, altérant l'estime de soi et la qualité de vie.

Ces effets non anticipés ou mal expliqués renforcent la tentation d'interruption ou de réduction spontanée du traitement.

Les troubles cognitifs : La schizophrénie s'accompagne souvent de **déficits cognitifs** (mémoire de travail, planification, attention) qui entravent l'**organisation du quotidien**, la **régularité des prises** et la gestion des prescriptions, même en l'absence d'opposition consciente.

Le contexte psychosocial instable : L'isolement, la précarité, l'absence de réseau familial, ou des conditions de vie chaotiques rendent difficile l'intégration d'un traitement au long cours. De plus, les antécédents d'hospitalisation sous contrainte ou de mésentente avec les soignants peuvent entraîner un **rejet durable de la médicalisation**.

La stigmatisation et la perception du traitement : Certains patients associent la prise d'un antipsychotique à une **perte d'autonomie**, une **étiquette psychiatrique**, ou à un **sentiment d'anormalité**, ce qui peut créer un **conflit d'identité** et de loyauté envers leur entourage.

◆ **Conséquences cliniques et sociales de l'inobservance (18)**

L'impact de la non-adhésion thérapeutique est majeur :

Elle est directement **corrélée à un risque accru de rechute symptomatique**, avec réapparition de délires, d'hallucinations et de désorganisation comportementale ;

Elle entraîne une **augmentation significative des hospitalisations** psychiatriques, souvent en urgence ou sous contrainte, avec des durées de séjour prolongées ;

Elle **retarde l'amélioration fonctionnelle**, compromet les tentatives de réinsertion professionnelle ou sociale, et **altère le pronostic à long terme**.

À cela s'ajoute une **fragilisation de la relation soignant-patient** : Le climat de confiance s'érode, les soignants sont perçus comme prescripteurs d'autorité, et les rechutes renforcent la spirale de désinsertion et d'échec thérapeutique.

► **L'apport des formes injectables à action prolongée (27)**

Les **antipsychotiques injectables à action prolongée (NAP)**, appelés aussi **formes retard ou LP (libération prolongée)**, constituent une réponse pertinente à ce défi. Ils sont formulés de manière à libérer lentement le principe actif sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Le schéma d'administration varie selon les produits : **toutes les 2 semaines, 1 mois, voire jusqu'à 3 mois pour certaines formulations (ex. : palipéridone trimestrielle)**.

Les avantages des NAP sont multiples :

Réduction du risque de rechute (jusqu'à -30 % selon certaines méta-analyses),

Amélioration de l'observance passive, grâce à la prise en charge du traitement par l'équipe soignante,

Meilleur contrôle des taux plasmatiques, donc moins de fluctuations,

Allègement de la charge mentale pour le patient,

Facilitation du suivi, avec un contact régulier entre le patient et l'équipe soignante,

Confirmation de l'observance réelle, permettant une meilleure interprétation clinique en cas de décompensation.

Selon la HAS, les NAP sont également associés à un **meilleur engagement dans la relation de soin**, notamment chez les patients stabilisés ayant une bonne alliance thérapeutique, mais des difficultés d'organisation ou des comorbidités (troubles cognitifs, addictions, isolement social).

► **Profils de patients pour lesquels les NAP sont particulièrement indiqués**

La prescription d'un NAP doit être **individualisée**. Elle est particulièrement adaptée :

Aux **patients ayant une mauvaise observance connue** ou des antécédents d'arrêts fréquents de traitement,

Aux patients ayant **rechuté précocement après l'arrêt de la médication** orale,

Aux patients avec **troubles cognitifs ou désorganisation**,

À ceux qui **préfèrent un schéma allégé** de prise de médicament (moins de pression quotidienne),

Aux patients avec **vulnérabilité sociale**, ayant un suivi médico-social irrégulier,

Aux patients **ayant bien répondu au traitement oral** mais dont l'instabilité comportementale fait craindre un non-suivi prolongé.

En revanche, les NAP nécessitent **une phase de stabilisation initiale** (souvent par voie orale) et une bonne **acceptation par le patient**, notamment pour la voie intramusculaire.

► **Contraintes et précautions d'emploi (28)**

L'administration d'un NAP n'est pas anodine. Elle exige :

Une **évaluation médicale préalable** incluant la tolérance au traitement oral,

Un **respect strict des délais d'injection**,

Une **traçabilité rigoureuse**, incluant la planification des injections,

Une **coordination ville-hôpital**, pour éviter les erreurs de rythme ou les doublons de traitement.

La HAS et les OMÉDIT ont recensé plusieurs incidents médicamenteux associés aux NAP : erreurs de posologie, injection prématurée ou tardive, oubli d'injection entraînant la réapparition des symptômes, ou confusion entre formulations (ex. : action prolongée vs action semi-prolongée). Ces événements, bien que rares, rappellent l'importance :

De **former les professionnels de santé** à l'usage de ces spécialités,

D'**impliquer le patient et son entourage** dans la compréhension du traitement,

D'**adapter les outils de prescription et de suivi** (DPI, fiches de conciliation médicamenteuse) .

► **Vers une revalorisation des NAP dans les recommandations (24-26)**

Les dernières recommandations nationales et internationales (HAS, NICE, APA) encouragent l'utilisation des NAP non plus comme dernier recours mais comme **option de première intention** dans certains profils, notamment :

Chez les patients jeunes avec un premier épisode psychotique,

Chez les patients présentant une bonne réponse initiale au traitement oral mais un risque élevé de non-observance.

La stratégie actuelle tend donc vers une **intégration plus précoce et systématique** des NAP dans les plans de soins, avec une visée de **prévention des rechutes**, de **réduction de la charge globale de la maladie**, et de **meilleure stabilisation à long terme**.

◆ **Vers une stratégie proactive et partagée**

L'amélioration de l'observance ne doit pas se limiter à une **modification galénique**, mais passer par une **approche intégrée** :

Psychoéducation du patient et de son entourage,

Information claire sur les bénéfices et les risques du traitement,

Implication du patient dans le choix thérapeutique,

Repérage précoce des facteurs de non-adhésion,

Réévaluation régulière de la stratégie médicamenteuse en lien avec les attentes du patient.

1.3.4. Prise en charge psychosociale et psychothérapeutique (18, 23)

Comme évoqué précédemment, la schizophrénie ne peut être traitée efficacement **par la seule médication**. Il s'agit d'un trouble **complexe, chronique et invalidant**, qui nécessite une **approche globale et pluridisciplinaire**, visant autant à **réduire les symptômes** qu'à **améliorer la qualité de vie, favoriser l'autonomie et prévenir la désinsertion sociale**.

La **prise en charge psychosociale et psychothérapeutique** est donc un **pilier complémentaire** du traitement antipsychotique, reconnu par l'ensemble des recommandations nationales (HAS), internationales (OMS, NICE) et les plans de santé mentale. Elle doit être **individualisée, évolutive et coordonnée**, mobilisant plusieurs acteurs autour du patient.

◆ Psychoéducation

La **psychoéducation** consiste à informer le patient (et souvent ses proches) sur :

- La **nature de la maladie** (mécanismes, évolution, rechutes),
- Les **objectifs du traitement**,
- Les **signes précoces de décompensation**,
- Les **stratégies de gestion du stress** ou d'adaptation au quotidien.

Elle permet :

- D'**améliorer l'adhésion thérapeutique**,
- De **renforcer l'alliance patient-soignant**,
- De **réduire les risques de rechute**,
- D'**impliquer activement le patient** dans son parcours de soin.

La psychoéducation peut être dispensée :

- En **séances individuelles ou de groupe**,
- Par des **infirmiers spécialisés**, des **psychologues**, ou des **médiateurs de santé pairs (patients experts)**,

- Dans des structures comme les **CMP (Centres Médico-Psychologiques)**, les **hôpitaux de jour**, ou certaines **associations de patients**.

◆ Soutien familial

L'entourage du patient joue un **rôle déterminant dans l'évolution de la schizophrénie**, tant comme facteur de soutien que de stress. De nombreuses études ont montré que les familles très critiques ou surinvesties (climat d'**émotion exprimée élevée**) augmentent le risque de rechute.

Le **travail avec les proches** vise à :

- **Expliquer la maladie** et les effets du traitement,
- **Désamorcer les conflits récurrents**,
- **Favoriser une communication adaptée**,
- Soutenir les aidants dans leur **charge émotionnelle**.

Des **groupes de familles**, animés par des professionnels ou des associations (UNAFAM, ARGOS 2001), peuvent également offrir un espace de partage et de formation utile pour prévenir l'épuisement.

◆ Réhabilitation psychosociale

La **réhabilitation psychosociale** vise à restaurer les compétences altérées par la maladie et à soutenir la **participation active du patient à la vie sociale**. Elle englobe un ensemble d'interventions coordonnées :

- **Accompagnement à l'emploi** : accès à des **emplois aidés** (ESAT, Établissement et service d'accompagnement par le travail), **dispositifs d'insertion en milieu ordinaire** (job coaching, emploi accompagné),
- **Soutien au logement** : accès à un logement autonome, foyer ou colocation thérapeutique (SAVS (Service d'Accompagnement à la Vie Sociale), SAMSAH (Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés)),
- **Entraînement aux habiletés sociales** (EHS) : développer les capacités relationnelles, gérer les interactions et la vie en société,
- **Aides aux activités de la vie quotidienne** : organisation, alimentation, hygiène, déplacements, gestion budgétaire.

Ces dispositifs permettent :

- De **réduire l'isolement**,

- **D'augmenter la confiance en soi,**
- Et d'**ancrer la stabilisation clinique dans la vie réelle**, ce qui est souvent un facteur protecteur contre la rechute.

La réhabilitation est menée par des équipes pluridisciplinaires (psychiatres, psychologues, éducateurs spécialisés, ergothérapeutes, assistants sociaux), souvent au sein de structures comme les **hôpitaux de jour**, les **centres de réhabilitation**, ou les **équipes mobiles**.

◆ **Thérapies cognitivo-comportementales (TCC)**

Les **TCC**, initialement développées pour les troubles anxieux et dépressifs, ont démontré leur **efficacité dans la schizophrénie**, notamment en phase de stabilisation. Elles visent à :

- **Réduire les symptômes persistants**, tels que les idées délirantes résiduelles ou les hallucinations intrusives,
- **Améliorer les compétences d'adaptation** face au stress ou aux déclencheurs émotionnels,
- Travailler sur les **distorsions cognitives** et la **gestion de la réalité**,
- **Favoriser l'engagement du patient dans des projets personnels** (emploi, loisirs, relations).

Elles sont particulièrement utiles chez les patients :

- Ayant **un bon niveau d'insight**,
- Stabilisés sur le plan clinique,
- Motivés pour **travailler sur leurs pensées et comportements**.

Les approches comportementales peuvent être combinées avec la **remédiation cognitive**, qui vise à rééduquer certaines fonctions exécutives altérées (mémoire, attention, planification), et améliorer ainsi les performances fonctionnelles globales.

◆ **Un dispositif de soins continu, intégré et pluridisciplinaire**

La prise en charge psychosociale ne peut être efficace que si elle est :

- **Individualisée** : en fonction des besoins, du stade évolutif, des ressources du patient,
- **Continue** : adaptée au long cours, au-delà de la seule phase aiguë,

- **Coordonnée** : entre psychiatres, psychologues, paramédicaux, travailleurs sociaux, familles, associations,
- **Inscrite dans un parcours de soin cohérent**, avec lien entre l'hospitalisation, l'ambulatoire, et le médico-social.

Les structures impliquées comprennent :

- Les **Centres Médico-Psychologiques (CMP)**,
- Les **hôpitaux de jour psychiatriques**,
- Les **services de soins à domicile (SAVS, SAMSAH)**,
- Les **associations de patients**,
- Les dispositifs d'**emploi accompagné** et de **logement inclusif**.

2. Présentation d'Okedi®

2.1. Données générales et positionnement thérapeutique (29,30)

Okedi® est le nom commercial d'une spécialité pharmaceutique développée par le laboratoire **Laboratorios Farmacéuticos ROVI S.A.**. Il s'agit d'un **antipsychotique injectable à action prolongée** à base de **rispéridone**, indiqué dans le **traitement de la schizophrénie chez l'adulte**. Ce médicament a reçu une **autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée** par l'Union européenne en **octobre 2021**, en tant que **médicament hybride**, conformément à l'**article 10(3) de la directive 2001/83/CE**.

L'indication d'Okedi® le traitement de la schizophrénie chez les adultes pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale.

Okedi® se distingue des autres formes de rispéridone par sa **formulation galénique innovante**, basée sur la **technologie ISM® (In Situ Microparticles)**. Ce système permet une **libération prolongée immédiate** du principe actif dès la première injection, **sans nécessiter de dose de charge ni de supplémentation par voie orale**, contrairement à d'autres formes LP comme Risperdal Consta®. Cette caractéristique représente une **avancée clinique**, notamment pour les patients non observants ou dans des contextes de rupture de soins.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a attribué à Okedi® un **Service Médical Rendu (SMR) important**, tout en estimant que l'innovation galénique n'apportait **pas d'amélioration du service médical rendu** par rapport aux alternatives existantes, conduisant à une **ASMR de niveau V (10)**.

2.2. Composition, galénique et mécanisme d'action (30)

Okedi® est une **suspension injectable de rispéridone** incorporée dans un **polymère biodégradable innovant**, basé sur la technologie **ISM® (In Situ Microparticles)**. Cette technologie repose sur la **formation d'un implant solide in situ**, directement après injection intramusculaire, à partir d'une **solution liquide contenant du polymère, du solvant et de la rispéridone**.

Une fois injecté, le solvant (un ester d'acide organique, le NMP) se diffuse rapidement, provoquant la **précipitation du polymère** qui forme un **dépôt sous forme de gel semi-solide** dans le muscle (fessier ou deltoïde). Ce dépôt agit comme un **réservoir contrôlé**, permettant :

- Une **libération immédiate** d'environ 20 % de la dose dès les premières 24 heures,
- Puis une **diffusion prolongée, stable et linéaire** de la rispéridone pendant **28 jours**, sans pics plasmatiques majeurs.

Cette galénique permet :

- Un **début d'action rapide**, utile dans la gestion de patients instables,
- Une **constance des taux plasmatiques**, limitant les fluctuations qui peuvent entraîner des effets indésirables,
- Une **simplification du protocole thérapeutique**, avec **absence de titration orale** ou de phase de charge.

Caractéristiques principales d'Okedi® :

Élément	Détail
Forme pharmaceutique	Suspension injectable à libération prolongée
Principe actif	Risperidone
Technologie galénique	ISM® – In situ microparticles
Voie d'administration	Intramusculaire (muscle fessier ou deltoïde)
Fréquence d'administration	Tous les 28 jours (mensuel)
Dosages disponibles	75 mg, 100 mg par seringue préremplie
Conditionnement	Seringue prête à l'emploi + dispositif de sécurité intégré
Biodisponibilité	Phase initiale immédiate + libération prolongée constante
Phase orale préalable	Non

2.3. Modalités d'administration et précautions d'emploi (29)

Conditions d'administration

Okedi® doit être administré par un **professionnel de santé formé** à l'injection intramusculaire profonde. Le site d'injection (fessier ou deltoïde) doit être **alterné** à chaque administration pour limiter les risques de douleur locale ou de réaction inflammatoire.

L'administration ne nécessite :

- **Aucune titration orale préalable,**
- **Aucun relais oral en parallèle,**
- Ni surveillance immédiate post-injection.

Cette simplicité permet une **initiation rapide**, notamment dans des contextes où l'adhésion au traitement oral est compromise, ou lorsqu'une prise en charge ambulatoire est prioritaire (CMP, unités mobiles, hôpital de jour).

Tolérance et effets indésirables

Comme tous les **antipsychotiques de seconde génération**, Okedi® expose à certains effets indésirables, généralement dose-dépendants. Les plus fréquemment observés dans les études cliniques et post-AMM sont :

- **Prise de poids,**
- **Hyperprolactinémie** (troubles endocriniens, aménorrhée, gynécomastie),
- **Anxiété, insomnie, céphalées,**
- **Effets extrapyramidaux** : tremblements, rigidité, akathisie (généralement modérés),
- De façon plus rare, des **réactions locales au site d'injection** (douleur, érythème transitoire).

Le **profil de tolérance global** est jugé **satisfaisant** :

- **Faible incidence de sédation,**
- Bonne **acceptabilité par les patients,**
- Moins de pics plasmatiques → **réduction du risque de surdosage ou d'instabilité clinique.**

Aucune interaction médicamenteuse majeure n'a été identifiée dans les données disponibles, mais une **surveillance clinique régulière** reste recommandée, notamment pour le métabolisme glucidique et lipidique.

2.4. Positionnement clinique par rapport aux alternatives thérapeutiques (10)

Okedi® s'intègre dans l'arsenal des **traitements injectables à action prolongée** disponibles en France pour la prise en charge de la schizophrénie. Ces formulations sont conçues pour améliorer l'observance, réduire les rechutes, et favoriser la stabilisation à long terme. Elles sont utilisées chez les patients préalablement stabilisés par un antipsychotique sous forme orale. Il existe aujourd'hui plusieurs options, différenciées par leur molécule, leur fréquence d'administration et leur nécessité ou non de phase orale préalable :

Médicament	Principe actif	Fréquence	Phase orale requise	Commentaires
Risperdal Consta®	Rispéridone LP	2 semaines	Oui	Nécessite 3 semaines de relais oral
Xeplion®	Palipéridone palmitate	1 mois	Oui (charge initiale)	Fréquemment utilisé
Trevicta®	Palipéridone palmitate	3 mois	Oui (initiation par Xeplion®)	Utilisé en entretien
Abilify Maintena®	Aripiprazole LP	1 mois	Oui	Peut provoquer de l'akathisie
Okedi®	Rispéridone (ISM®)	1 mois	Non	Libération immédiate + sans phase orale

► Atouts spécifiques d'Okedi® :

- **Absence de titration orale préalable** : contrairement à ses concurrents, Okedi® peut être initié **immédiatement**, ce qui est particulièrement utile :
 - En cas de **rupture de traitement** ou de **non-observance**,
 - Lors d'une **hospitalisation brève**,
 - Pour **préserver l'alliance thérapeutique** en ambulatoire.
- **Technologie ISM® brevetée** : permet une **libération biphasique**, avec **début d'action en moins de 24h**, sans pic de concentration toxique.

- **Simplicité logistique** : administration mensuelle en une seule injection (fessier ou deltoïde), **sans nécessiter d'hospitalisation ni de suivi renforcé à l'initiation.**

► Données cliniques : étude PRISMA-3 (31)

PRISMA-3, est l'étude pivot du dossier réglementaire. L'objectif principal était de démontrer la supériorité d'efficacité d'Okedi® (rispéridone), poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée par rapport au placebo chez des patients adultes atteints de schizophrénie avec exacerbation aiguë en termes de variation moyenne du score PANSS total à la semaine.

Il s'agit d'une étude relativement singulière parmi les études réalisées avec les NAP dans la mesure où elle a été menée chez des patients en phase aiguë et non pas des patients préalablement stabilisés par antipsychotique sous forme orale.

Bien que cela ne figure pas dans les objectifs de l'étude, le but sous-jacent était de confirmer que la technologie ISM® permettait d'obtenir un délai d'action aussi rapide que celui d'un traitement par voie orale. Ainsi cette étude pourrait permettre une prise en charge plus précoce par un traitement à longue durée d'action.

3. Développement et commercialisation

3.1. Contexte de développement (30)

Le développement d'Okedi® s'inscrit dans une démarche d'**innovation galénique stratégique**, centrée sur une molécule de référence : la **rispéridone**. Cet **antipsychotique de seconde génération**, largement utilisé depuis les années 1990, occupe une place centrale dans la **prise en charge pharmacologique de la schizophrénie**. Il est recommandé en première intention par de nombreuses autorités de santé (HAS, NICE, APA) et inscrit sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

◆ Pourquoi la rispéridone ?

Le choix de la rispéridone comme principe actif repose sur plusieurs arguments cliniques et pharmacologiques :

- **Efficacité établie** sur l'ensemble des dimensions symptomatiques de la schizophrénie :
 - **Symptômes positifs** (délires, hallucinations),
 - **Symptômes négatifs** (avolition, émoussement affectif),
 - Et **certains troubles cognitifs** et de désorganisation.
- **Profil de tolérance maîtrisé** :
 - Risque **modéré d'effets extrapyramidaux**, surtout à doses ajustées,
 - Incidence **moindre de sédation ou de prise de poids** par rapport à d'autres antipsychotiques atypiques (ex. : olanzapine),
 - Nécessité de **suites biologiques limitées** (sauf en cas d'effets endocriniens type hyperprolactinémie).
- **Large reconnaissance institutionnelle** :
 - Intégrée dans les **recommandations nationales et internationales**,
 - Utilisée comme **médicament de référence** dans de nombreuses études,
 - Bien connue des prescripteurs et des pharmaciens, favorisant l'**appropriation clinique** d'une nouvelle formulation.

◆ **Objectifs thérapeutiques et organisationnels (27)**

Le laboratoire **ROVI**, spécialiste des systèmes d'administration injectables, a orienté le développement d'Okedi® autour de deux **problématiques cliniques majeures** régulièrement rencontrées en psychiatrie :

1. **L'inobservance thérapeutique** :

- a. Environ **un patient souffrant de schizophrénie sur deux** interrompt ou oublie son traitement dans l'année suivant son initiation.
- b. Cette inobservance est **le premier facteur de rechute**, avec un impact majeur sur :

- i. Le **pronostic clinique** (majoration des symptômes, hospitalisations),
- ii. La **désinsertion sociale**,
- iii. Et les **coûts de santé**.

2. La complexité d'utilisation des formes injectables existantes :

- a. En plus du fait de devoir stabiliser le patient au préalable par un antipsychotique sous forme orale, la plupart des **neuroleptiques à action prolongée (NAP)** disponibles nécessitent également une **phase orale préalable de plusieurs jours à plusieurs semaines**,
- b. Ou encore une **injection initiale de charge**, souvent mal vécue par le patient,
- c. Ce qui retarde l'**initiation du traitement**, et interdit leur usage en situation d'urgence voire en ambulatoire.

◆ Le développement d'**Okedi®** repose sur une **innovation galénique brevetée** : la technologie **ISM® (In Situ Microparticles)**. Conçue pour surmonter les principales **limitations pratiques des antipsychotiques à action prolongée**, cette technologie permet de **concilier efficacité pharmacologique et simplicité d'administration**, en particulier dans les contextes de **soins psychiatriques ambulatoires**, souvent marqués par des difficultés d'observance, de coordination ou d'accès aux soins.

◆ Principe galénique : une suspension injectable qui forme un dépôt in situ

La technologie **ISM®** consiste à administrer par voie **intramusculaire** une solution composée :

- D'un **polymère biodégradable** (poly(D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA)),
- D'un **solvant hydrosoluble** (diméthylsulfoxyde (DMSO)),
- Et de la **rispéridone**, principe actif en suspension.

Après injection, le **solvant se diffuse rapidement** dans le tissu musculaire environnant, provoquant la **précipitation du polymère**, qui forme alors un **implant**

solide microparticulaire directement sur place (**in situ**). Ce dépôt agit comme un **réservoir de libération prolongée**, dont la structure poreuse permet :

- Une **libération immédiate** d'environ 20 % de la dose dans les premières 24 heures,
- Puis une **diffusion continue et stable** sur une période de **28 jours**.

Cette formulation assure un **profil pharmacocinétique biphasique**, combinant **rapidité d'action** et **maintien d'une concentration plasmatique stable**, sans pics toxiques ni creux sous-thérapeutiques.

◆ **Avantages pratiques et cliniques de la technologie ISM®**

La technologie ISM® permet de surmonter plusieurs **obstacles organisationnels et thérapeutiques** fréquemment rencontrés dans la pratique psychiatrique :

1. **Pas de titration orale ni de phase de charge :**

- a. Contrairement à des formulations comme **Risperdal Consta®**, qui nécessitent un relais oral de deux à trois semaines, Okedi® peut être utilisé **dès la première injection, sans traitement concomitant**.
- b. Cela simplifie l'initiation, notamment chez des patients récemment hospitalisés, ou instables.

2. **Dispositif prêt à l'emploi :**

- a. Conditionné en **seringues préremplies**, avec système de sécurité intégré, Okedi® permet une **administration rapide après reconstitution**, y compris en **ambulatoire**, en **CMP**, en **hôpital de jour**, ou par des **équipes mobiles**.

3. **Injection unique mensuelle :**

- a. Réduit la fréquence des contacts médicaux ou infirmiers nécessaires,
- b. Limite les oublis ou refus de prise, **renforce l'observance passive**,
- c. Améliore la **visibilité de l'adhésion thérapeutique** pour l'équipe soignante.

4. **Libération prolongée stable :**

- a. Le dépôt ISM® est conçu pour **libérer la rispéridone à vitesse constante**, avec une **variabilité interindividuelle minimale**,
- b. Ce qui améliore la **tolérance** (pas de pics sédatifs ou extrapyramidaux), et favorise la **stabilisation clinique**.

3.2. Dossier scientifique et évaluation réglementaire (30)

Le développement réglementaire d'**Okedi®** s'est inscrit dans le cadre de la **procédure centralisée européenne**, conformément aux dispositions du **règlement (CE) n° 726/2004**. Cette procédure est **obligatoire pour tout médicament hybride** lorsque le **médicament de référence** (Risperdal®) a lui-même été autorisé par voie orale.

La demande d'**autorisation de mise sur le marché (AMM)** a été portée par le laboratoire **ROVI**, sur la base d'un **dossier hybride**, tel que défini par l'**article 10(3) de la directive 2001/83/CE**. Comme vu précédemment, cette classification concerne les spécialités qui présentent **des différences galéniques ou pharmacocinétiques substantielles** par rapport au médicament de référence, rendant **insuffisante la seule démonstration de bioéquivalence**.

◆ Contenu du dossier d'AMM

Le dossier soumis à l'**Agence européenne des médicaments (EMA)** combinait à la fois :

- Des **données bibliographiques** issues des études cliniques antérieures sur la **rispéridone orale et injectable**,
- Des **données pharmacocinétiques spécifiques** à la formulation **ISM®**,
- Et surtout une **étude pivot originale** destinée à démontrer l'efficacité, la tolérance et la supériorité de cette nouvelle formulation dans un cadre clinique.

Les **éléments clés du dossier** comprenaient :

- Une **justification scientifique du caractère hybride** liée à la **technologie galénique ISM®**, qui permet une libération prolongée dès la première injection, sans phase de charge orale ni injection initiale multiple ;
- Une **étude pharmacocinétique comparative**, montrant des profils d'absorption et de distribution cohérents avec les objectifs thérapeutiques visés (effet immédiat + stabilité plasmatique sur 28 jours) ;
- L'**étude clinique PRISMA-3**, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, conduite selon les standards de l'ICH-GCP ;
- Un **plan de gestion des risques (RMP)** conforme aux exigences de pharmacovigilance post-AMM ;

- Des **études de stabilité**, de qualité pharmaceutique, de reproductibilité du dépôt injectable, et d'évaluation du dispositif d'administration.

◆ L'étude PRISMA-3 : fondement clinique de l'AMM (31)

L'étude **PRISMA-3** est l'élément pivot du dossier clinique d'Okedi®. Il s'agit d'un essai **multicentrique international, randomisé, en double aveugle**, comparant **Okedi®** à un **placebo injectable** chez des patients adultes atteints de schizophrénie :

- La population comprenait des **patients en phase aiguë ou récemment stabilisés**.
- La durée de l'étude était de **12 semaines**.
- Les critères d'évaluation comprenaient :
 - Le **score PANSS total** (Positive and Negative Syndrome Scale),
 - L'évaluation de la **réduction du taux de rechutes**,
 - Et le **profil de tolérance clinique et biologique**.

◆ Résultats principaux :

- Une **amélioration statistiquement significative** du score PANSS dès la **4e semaine**, avec une différence cliniquement significative par rapport au groupe placebo ;
- Une **réduction significative du risque de rechute** chez les patients stabilisés sous Okedi®, par rapport au placebo ;
- Un **profil de tolérance favorable** :
 - Faible taux d'effets extrapyramidaux,
 - Pas d'augmentation notable des événements métaboliques graves,
 - Faible incidence de sédation ou d'akathisie.

Ces résultats ont confirmé la **validité thérapeutique** de la formulation ISM®, et ont renforcé la position d'Okedi® comme **alternative injectable crédible**, avec un **intérêt organisationnel fort** dans la gestion des patients peu observants.

◆ Autorisation réglementaire (30)

À la suite de l'analyse du dossier, le **Comité des médicaments à usage humain (CHMP)** de l'EMA a rendu un **avis favorable** à l'autorisation de mise sur le marché le **16 septembre 2021**.

La **Commission européenne** a formalisé l'AMM le **25 octobre 2021**, en accordant une **autorisation valable dans l'ensemble des États membres de l'Union européenne**. Okedi® est désormais inscrit comme un **médicament hybride à libération prolongée, à injection mensuelle**, avec une indication dans le **traitement de la schizophrénie chez l'adulte**.

3.3. Lancement, commercialisation et positionnement en France

Après son autorisation de mise sur le marché par la Commission européenne en **octobre 2021**, Okedi® a été progressivement introduit sur plusieurs marchés européens à partir de **2022**, dont l'Espagne, l'Allemagne, et l'Italie. Il s'inscrit dans une **dynamique européenne de modernisation des formes galéniques injectables** destinées à améliorer l'adhésion thérapeutique dans les troubles psychiatriques chroniques.

◆ Inscription en France : reconnaissance du SMR, ASMR V (10)

En **France**, Okedi® a obtenu un **avis favorable de la Commission de la Transparence de la HAS** le **7 décembre 2022** pour son inscription sur la **liste des spécialités remboursables**.

L'avis mentionne que :

- Le **Service Médical Rendu (SMR)** est **jugé important**, reconnaissant ainsi son efficacité clinique et sa place dans la stratégie thérapeutique des patients schizophrènes adultes.
- En revanche, le **niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)** a été évalué à **V** (absence d'amélioration par rapport aux alternatives existantes), en raison :
 - De l'absence de bénéfice thérapeutique supérieur démontré par rapport aux autres formes injectables de rispéridone (Risperdal Consta®),
 - Et du fait que la **valeur ajoutée d'Okedi® réside davantage dans sa simplicité d'usage et sa galénique** que dans une innovation pharmacologique.

Cela signifie que son remboursement a été accordé, mais que son **positionnement tarifaire devait rester aligné** avec les options thérapeutiques déjà disponibles, sauf démonstration d'un avantage médico-économique.

◆ Prix et inscription d'Okedi® au remboursement (32,33)

En pratique, les spécialités pharmaceutiques **Okedi® 75 mg** et **Okedi® 100 mg** (rispéridone, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée) ont été **inscrites sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics** par l'arrêté du **16 novembre 2023**, publié au *Journal officiel de la République française* le **22 novembre 2023** (texte n° 28). Le même jour, un **avis relatif aux prix de ces spécialités** a été publié (texte n° 116), fixant les **prix fabricant hors taxes (PFHT)** à **105,18 €** pour Okedi® 75 mg et **129,47 €** pour Okedi® 100 mg, soit des **prix publics TTC (PPTTC)** respectifs de **121,15 €** et **149,03 €**. Conformément à la réglementation en vigueur, ces prix sont **entrés en application à compter du quatrième jour suivant cette publication**, soit le **26 novembre 2023**.

Cette publication simultanée de l'arrêté d'inscription et de l'avis de prix illustre la procédure standard de référencement des médicaments en France. Elle marque l'étape finale de la négociation tarifaire entre le laboratoire exploitant (Laboratoires ROVI) et le **Comité économique des produits de santé (CEPS)**, en cohérence avec l'évaluation préalable du service médical rendu délivrée par la **Commission de la Transparence de la HAS**.

◆ Axes stratégiques de commercialisation

Le laboratoire **ROVI**, pour soutenir l'adoption d'Okedi® dans un marché déjà occupé par plusieurs neuroleptiques injectables à action prolongée (NAP), a mis en place une **stratégie commerciale ciblée et différenciante** :

1. Ciblage des établissements spécialisés :

- a. Priorité donnée aux **centres hospitaliers psychiatriques**, aux **établissements publics de santé mentale**, et aux **CMP (centres médico-psychologiques)**,
- b. Ciblage spécifique des services disposant d'une **file active de patients traités par NAP**, avec un historique de rechutes liées à la non-observance.

2. Mise en avant de la simplicité d'administration :

- a. L'**absence de titration orale**,
- b. L'**injection unique mensuelle** dès la première consultation,
- c. Et le **dispositif prêt à l'emploi** (seringue préremplie avec mécanisme de sécurité) est au cœur de l'argumentaire commercial.

3. **Accompagnement des professionnels de santé :**

- a. Organisation de **formations médicales ciblées** (webinaires, réunions prescripteurs-infirmiers, documents de formation),
- b. Présentation de la **technologie ISM®** et des modalités concrètes de gestion (modalités d'injection, surveillance, logistique en structure ambulatoire),
- c. Sensibilisation au **cadre réglementaire de substitution et à la traçabilité** en pharmacie hospitalière.

4. **Valorisation de l'impact sur l'observance :**

- a. Insistance sur le fait que la **simplicité du protocole** réduit les ruptures thérapeutiques,
- b. Argumentaire axé sur la **prévention des rechutes et des hospitalisations répétées**,
- c. Mise en avant des bénéfices **organisationnels et économiques indirects** : réduction des hospitalisations, facilitation du suivi, simplification du parcours patient.

4. **Positionnement sur le marché et impact clinique**

4.1. **État du marché des antipsychotiques injectables en Europe et en France (10)**

Le marché des **antipsychotiques à action prolongée (NAP)** connaît une croissance constante en Europe depuis une quinzaine d'années. Cette tendance est portée par :

- Les recommandations favorables des autorités de santé,
- La volonté d'améliorer l'observance,
- L'objectif de réduire les hospitalisations évitables et les coûts indirects.

En France, plusieurs spécialités sont disponibles en formulations injectables prolongées, notamment :

- **Risperdal Consta®** (rispéridone, bimensuel),
- **Xeplion®** et **Trevicta®** (palipéridone, mensuel et trimestriel),
- **Abilify Maintena®** (aripiprazole, mensuel),
- **Zypadhera®** (olanzapine, injection profonde).

Okedi® s'insère dans ce marché avec une **formulation innovante de rispéridone**, mais avec des avantages différenciants :

- **Injection mensuelle unique**, comme Xeplion®, mais avec un mécanisme galénique différent (ISM®),
- **Absence de supplémentation orale**, contrairement à la majorité des autres NAP,
- **Injection dès la première visite**, ce qui est un atout en situation de crise ou de perte de contact avec les soins.

4.2. Population cible et indications privilégiées (30)

Okedi® s'adresse à une **population adulte** atteinte de schizophrénie nécessitant un traitement de fond, notamment dans les situations suivantes :

- **Patients récemment stabilisés** après un épisode aigu,
- Patients ayant **des antécédents d'inobservance** ou de rechutes fréquentes,
- Patients ayant **refusé ou mal toléré les schémas oraux complexes**,
- Patients pour lesquels une **intervention immédiate** est nécessaire sans possibilité de titration orale préalable.

Il peut également représenter une option pour des patients déjà traités par rispéridone orale, chez qui une transition vers une **forme prolongée mieux tolérée et plus pratique** est souhaitée.

4.3. Bénéfices cliniques attendus (30)

Sur le plan clinique, Okedi® présente plusieurs bénéfices potentiels :

- **Amélioration de l'adhésion thérapeutique**, grâce à une injection mensuelle bien tolérée et simple à gérer ;
- **Stabilisation rapide des symptômes**, observée dès les premières semaines dans l'étude PRISMA-3 ;
- **Réduction du taux de rechute et d'hospitalisation**, en lien avec la constance d'action et l'assurance de l'observance ;
- **Réduction de la complexité thérapeutique**, tant pour le patient que pour les professionnels de santé.

Ces bénéfices cliniques sont importants dans un contexte où la **désinsertion sociale**, les **ruptures de suivi** et les **risques de réhospitalisation non planifiée** constituent des enjeux majeurs en psychiatrie.

4.4. Réception par les professionnels de la santé mentale

Du côté des psychiatres et des équipes soignantes, **Okedi®** a été **globalement bien accueilli**, en particulier dans les structures confrontées à des difficultés d'observance, telles que :

- Les **Centres Médico-Psychologiques (CMP)**,
- Les **unités d'hospitalisation brève ou de crise**,
- Les **équipes mobiles psychiatriques**,
- Et les **structures ambulatoires** (hôpitaux de jour, appartements thérapeutiques...).

Plusieurs éléments ont été salués :

- La **simplicité du protocole d'administration** : possibilité de prescrire et d'injecter en une seule consultation, sans hospitalisation préalable ;
- Le **dispositif prêt à l'emploi**, adapté à des contextes extra-hospitaliers ;
- La **libération immédiate et prolongée de la molécule**, qui répond à des besoins de stabilisation rapide tout en assurant la continuité thérapeutique.

◆ Points d'attention soulevés sur le terrain

Cependant, certains freins à l'implémentation ont été identifiés :

- La **nécessité d'une formation préalable des soignants** à la technologie ISM® (notamment sur la viscosité du produit, le choix du site d'injection, et la gestion des effets locaux),
- Le **besoin de protocoles clairs** dans les établissements pour encadrer l'initiation, le suivi, et la traçabilité des injections,
- L'**intégration logistique du produit** dans les pharmacies hospitalières ou de ville (stockage, chaîne du froid, traçabilité),
- L'absence de données directes comparatives avec d'autres formes LP plus récentes comme **Xeplion®** ou **Abilify Maintena®**, ce qui rend parfois le **choix**

thérapeutique empirique, basé davantage sur la facilité d'usage que sur une supériorité démontrée.

4.5. Limites et perspectives (34)

Bien qu'**Okedi®** représente une **avancée galénique** dans le champ des antipsychotiques injectables à action prolongée, et malgré l'accueil positif auprès des professionnels de santé, ROVI a pris la décision de ne pas commercialiser Okedi® en France. Bien qu'aucune raison n'ait été invoquée de manière officielle, le prix relativement bas par rapport aux prix pratiqués dans le reste de l'Union Européenne pourrait avoir influencé cette décision, en raison du risque élevé d'exportations parallèles.

Les **exportations parallèles** désignent la **revente de médicaments par des opérateurs économiques** (grossistes-répartiteurs ou intermédiaires agréés), **d'un État membre de l'Union européenne vers un autre, sans intervention du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)**. Ce phénomène repose sur le **principe de libre circulation des marchandises** au sein du marché unique européen, garanti par les traités de l'Union européenne. Le montant total de ces exportations parallèles à travers l'Europe est estimé en 2022 à 6,3 milliards d'Euros soit approximativement 2,8% du marché total du médicament.

Dans la pratique, **la France est un pays particulièrement exposé aux exportations parallèles**, en raison de la **politique de régulation des prix des médicaments** qui y est appliquée. La France était d'ailleurs le premier pays « exportateur parallèle » de médicaments en 2022 et 2023.

Le **Comité économique des produits de santé (CEPS)** y fixe les prix de remboursement à des niveaux souvent **significativement plus bas** que ceux pratiqués dans d'autres États membres. Cette différence de prix crée une opportunité économique pour des acteurs qui achètent les médicaments en France pour les revendre à des prix plus élevés dans des pays comme l'Allemagne, les Pays-Bas, l'Autriche ou la Suède.

Ce phénomène peut engendrer des **tensions d'approvisionnement sur le territoire français** (bien que ce ne soit pas la première cause), notamment pour les médicaments sensibles, les médicaments hospitaliers, ou ceux dont les marges sont faibles. Il peut également **compromettre la disponibilité des traitements**

pour les patients français, conduisant parfois à des ruptures de stock ou à l'instauration de quotas de distribution par les laboratoires.

Ces exportations parallèles représentent également un manque à gagner pour les laboratoires ainsi que leurs filiales.

Pour tenter d'encadrer ce phénomène, **plusieurs dispositifs réglementaires** ont été mis en place :

- L'obligation faite aux **grossistes-répartiteurs** de **d'abord approvisionner le marché national de manière continue et appropriée** (article R. 5124-59 du Code de la santé publique).
- La possibilité, pour les autorités sanitaires, de **restreindre ou suspendre temporairement les exportations de certains médicaments**, en cas de menace pour la santé publique (article L. 5121-30 du CSP).
- L'instauration d'une **liste de médicaments à fort risque de rupture** pour lesquels les exportations peuvent être conditionnées.

Cependant, ces mécanismes restent délicats à appliquer, car ils doivent être **compatibles avec le droit européen**, notamment avec les principes de **proportionnalité et de non-discrimination**. Toute restriction à la libre circulation doit être **justifiée par un motif impérieux de santé publique**, ce qui exige une évaluation précise du risque de pénurie.

En ce qui concerne Okedi® seule la soumission d'un nouveau dossier auprès de la commission de la Transparence, incluant des données démontrant un bénéfice additionnel comparativement aux autres antipsychotiques afin d'obtenir une ASMR de niveau IV permettrait d'obtenir un prix plus élevé. Cela pourrait être le cas par exemple en ce qui concerne une réduction du nombre de jours d'hospitalisations en cas de rechute.

Conclusion de la partie II

L'exemple d'**Okedi®** illustre de manière concrète les enjeux scientifiques, thérapeutiques et réglementaires liés à la mise sur le marché d'un **médicament**

hybride en Europe. Conçu pour améliorer la prise en charge de la schizophrénie, ce traitement antipsychotique injectable à libération prolongée, basé sur une formulation innovante de **rispéridone avec la technologie ISM®**, répond à une problématique centrale de la psychiatrie moderne : **l'inobservance thérapeutique**.

Sa spécificité galénique — absence de titration orale, libération biphasique immédiate et prolongée, dispositif prêt à l'emploi — permet une simplification du protocole d'administration, en particulier dans des contextes de soins ambulatoires ou de crise. Cliniquement, les résultats de l'étude PRISMA-3 confirment l'efficacité et la tolérance de cette nouvelle formulation, tandis que son positionnement réglementaire en tant que **médicament hybride** témoigne de la reconnaissance d'une innovation d'usage, même sans apport thérapeutique supérieur démontré par rapport aux références existantes.

Cependant, malgré ses atouts, **Okedi® n'est pas commercialisé en France**, probablement en raison de contraintes économiques et réglementaires liées au prix de remboursement et aux risques d'exportation parallèle. Cette situation met en lumière les **limites actuelles du système d'évaluation et de valorisation de l'innovation pharmaceutique** en Europe, où la dimension galénique et organisationnelle d'un médicament reste encore insuffisamment intégrée dans l'analyse du service médical rendu.

En dépit de cet « échec » ponctuel, voyons dans la partie III quels sont les atouts des médicaments hybrides en France, leur intérêt pour l'ensemble des acteurs du médicament ainsi que pour les usagers du système de Santé Français.

PARTIE III – ENJEUX ET PERSPECTIVES DES MÉDICAMENTS HYBRIDES

1. Intérêts des médicaments hybrides pour l'industrie pharmaceutique

Dans un environnement pharmaceutique marqué par :

- La **saturation du marché des génériques**,
- La **hausse des coûts et des risques** liés à la mise sur le marché de nouveaux princeps,
- Et la **pression réglementaire croissante**,

les **médicaments hybrides** constituent une **stratégie de développement intermédiaire**. Ils permettent de **capitaliser sur des principes actifs déjà connus**, tout en apportant des **modifications ciblées** (galéniques, posologiques, ou d'indication), offrant une **valeur ajoutée thérapeutique ou organisationnelle**.

1.1. Prolongation du cycle de vie des principes actifs

L'un des premiers intérêts des médicaments hybrides est de s'inscrire dans une démarche d'**innovation incrémentale**, concept largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour **maximiser la rentabilité post-brevet** d'un médicament.

◆ Valorisation d'une molécule existante

Lorsque le brevet principal d'un médicament arrive à échéance, la molécule entre dans le **domaine public**, exposant l'industriel à la **concurrence des génériques**, et donc à une **érosion rapide de son chiffre d'affaires**. Les médicaments hybrides permettent de :

- **Redéployer la molécule** sous une forme différente (ex. : passage d'une forme orale à injectable),
- **Adapter le traitement à de nouvelles populations** (pédiatrie, gériatrie, troubles de l'observance),
- **Revendiquer une nouvelle indication** ou un **mode d'administration plus pratique**.

◆ Brevets secondaires et exclusivités ciblées

Même si la molécule n'est plus brevetable, les laboratoires peuvent protéger :

- La **formulation galénique** (ex. : libération prolongée, vectorisation),
- Le **procédé de fabrication**,
- Le **dispositif d'administration** (seringue, implant, patch, etc.),
- Ou une **nouvelle indication thérapeutique**.

Par exemple dans le cas d'**Okedi®**, bien que la **rispéridone** soit génériquée depuis longtemps, la **technologie ISM®** bénéficie d'un **brevet international**, offrant au laboratoire **ROVI** une **protection commerciale différenciée** et une **exclusivité partielle de marché**, positionnée entre le princeps d'origine et ses génériques.

1.2. Accès facilité au marché

◆ Dossier réglementaire allégé

Les médicaments hybrides relèvent de l'**article 10(3)** de la **directive 2001/83/CE**, ce qui signifie qu'ils peuvent **recycler une partie des données du médicament de référence** (dossier mixte), à condition de fournir :

- Des données de **bioéquivalence ou pharmacocinétique**,
- Et au besoin, des **études cliniques complémentaires ciblées** (souvent de phase I ou II).

Cela permet un **gain de temps et de coût considérable** par rapport à une nouvelle entité chimique :

- Durée de développement **souvent réduite de moitié**,
- **Investissement limité**, sans avoir à supporter les risques associés aux études longues et complexes,
- **Moins d'incertitudes réglementaires**, les molécules étant déjà connues des agences sanitaires.

◆ **Avantage compétitif pour les PME pharmaceutiques**

Les hybrides sont particulièrement attractifs pour :

- Les **petits et moyens laboratoires (PME)** cherchant à se positionner sur des niches,
- Les **biotechs orientées formulation**,
- Et les **généricateurs souhaitant se diversifier**, avec des produits différenciants et à plus forte valeur ajoutée.

Cela leur offre une **porte d'entrée sur des marchés concurrentiels**, sans nécessiter l'infrastructure de R&D massive des multinationales pharmaceutiques (« big pharma »).

1.3. Positionnement marketing spécifique

Les médicaments hybrides permettent aux industriels de concevoir une **stratégie commerciale et clinique ciblée**, fondée sur **la différenciation et l'adaptation au besoin du terrain**.

◆ **Ciblage de niches thérapeutiques**

En répondant à des besoins spécifiques non couverts par les formulations classiques, les hybrides peuvent :

- Se **positionner comme des alternatives à valeur ajoutée**,
- Être **recommandés par des experts cliniques** dans certains cas complexes,

◆ **Différenciation dans un marché mature**

Contrairement aux génériques, qui s'affrontent sur un modèle de **concurrence par le prix**, les hybrides valorisent :

- La **simplicité d'usage**,
- Le **confort pour le patient**,
- Et une **valeur perçue plus qualitative** par les prescripteurs.

Dans le cas d'**Okedi®**, le laboratoire ROVI a :

- Ciblé les **services psychiatriques et CMP**,

- Développé un **argumentaire sur l’observance** et la **libération immédiate** sans phase orale,
- Et mis en avant la **galénique innovante** comme levier de **modernisation du parcours de soin**.

◆ **Renforcement du portefeuille stratégique**

Enfin, les hybrides permettent aux laboratoires de :

- **Diversifier leur offre** dans des aires thérapeutiques prioritaires (psychiatrie, oncologie, diabétologie),
- **Consolider leur présence sur le marché hospitalier** (produits injectables, administration spécialisée),
- Et **nourrir leur image d’industriel innovant**, même sans molécule princeps de rupture.

2. Enjeux économiques et d’accès aux soins

Les médicaments hybrides occupent une **place stratégique croissante** dans les politiques de santé publique. Ils permettent de **répondre aux enjeux actuels** des systèmes de soins : **maîtrise des coûts**, **amélioration de l’observance**, **personnalisation des traitements**, et **réduction des inégalités d’accès**. En cela, ils s’inscrivent dans une **logique de santé centrée sur le patient**, sans mobiliser les ressources massives requises pour l’innovation de rupture.

2.1. Innovation accessible et ciblée

Les médicaments hybrides offrent un **modèle économique intermédiaire** entre les médicaments génériques à très faible marge, et les médicaments innovants souvent onéreux et longs à développer.

◆ **Un compromis entre coût et valeur**

- Sur le plan industriel, ils sont **moins coûteux à développer** que les médicaments issus de recherche fondamentale, tout en pouvant **bénéficier de brevets secondaires** (galénique, dispositif).

- Sur le plan économique, ils sont **plus valorisables que les génériques** :
 - **Prix supérieur**, justifié par la nouveauté galénique,
 - **Marge commerciale plus attractive**, notamment dans le circuit hospitalier ou en rétrocession,
 - **Positionnement premium** dans une classe thérapeutique déjà bien occupée.

◆ **Un intérêt concret pour les systèmes de santé**

Du point de vue des **payeurs publics** (Sécurité sociale, ARS, hôpitaux), les hybrides permettraient :

- Une **réduction des coûts indirects** : meilleure observance, moins de rechutes, moins d'hospitalisations ;
- Une **optimisation du parcours de soins** :
 - Moins d'étapes dans l'instauration du traitement,
 - Moins de consultations intermédiaires ou d'analyses nécessaires,
 - Réduction du recours aux hospitalisations de crise.

Dans le cas d'**Okedi®**, la possibilité de débiter le traitement **dès la première injection**, sans titration orale, permet potentiellement de :

- **Stabiliser rapidement le patient** en sortie de crise,
- **Réduire la durée de séjour hospitalier**,
- Faciliter la **transition vers une prise en charge ambulatoire**.

◆ **Une valeur clinique pas toujours chiffrable**

Si l'**impact budgétaire immédiat** d'un médicament hybride peut sembler supérieur à celui de la molécule générique correspondante, son **effet global sur la qualité du parcours de soins** et le **bien-être du patient** pourrait se montrer plus favorable, comme dans le cas d'**Okedi®** :

- Potentiellement moins d'effets indésirables dus aux pics plasmatiques,
- Moins de stigmatisation dans le cas des formes injectables bien acceptées,
- **Adhésion renforcée** grâce à la simplicité d'utilisation.

Ces éléments, difficilement quantifiables dans une grille médico-économique standard, devraient être pris en compte dans une **approche globale de la valeur en santé**.

2.2. Accessibilité thérapeutique pour les patients

Au-delà des aspects économiques, les médicaments hybrides répondent à une **logique d'accessibilité thérapeutique**, en particulier pour les patients ayant des besoins spécifiques ou marginalisés par les formes standard.

◆ Une réponse à des profils cliniques complexes

Les médicaments hybrides permettent :

- Une **adaptation galénique** aux besoins de populations fragiles :
 - Personnes âgées, avec troubles de la déglutition ou polymédication ;
 - Enfants nécessitant des formes orales simplifiées (liquides, orodispersibles) ;
 - Patients avec **handicap cognitif ou moteur**.
- Une **simplification de l'administration** :
 - Injections à intervalle étendu (1 à 3 mois),
 - Formes transdermiques ou sublinguales facilitant l'autonomie,
 - Moins de dépendance aux aidants ou au personnel soignant.

◆ Un levier d'amélioration de l'observance

Chez les **patients peu observants**, les hybrides peuvent permettre :

- De **réduire la fréquence des prises**,
- D'**assurer une efficacité thérapeutique prolongée**,
- Et de **garantir une prise en charge sécurisée**, même en cas de rupture du suivi.

L'exemple d'**Okedi®** est représentatif : il permet une **administration mensuelle immédiate**, sans phase orale, ce qui le rend particulièrement adapté :

- Aux **patients en rupture de soins** ou **récemment hospitalisés**,
- Aux **situations d'urgence psychiatrique** (agitation, délire aigu, troubles du comportement),

- Aux patients éloignés du système de soins (ex. : zones rurales, précarité).

◆ Réduction des inégalités de soins

En supprimant certaines **contraintes techniques, logistiques ou psychologiques**, les médicaments hybrides facilitent :

- L'**accès à des traitements complexes** dans des contextes de soin ambulatoire,
- La **continuité thérapeutique** dans les parcours fragmentés (ex : après hospitalisation),
- L'**autonomisation des patients** dans la gestion de leur maladie chronique.

3. Perspectives d'évolution du cadre réglementaire et du marché

3.1. Harmonisation et clarification des critères européens

Actuellement, les médicaments hybrides sont encadrés par l'article 10(3) de la directive 2001/83/CE. Toutefois, la **délimitation entre médicament hybride, générique et médicament avec données bibliographiques** peut être source de confusion pour les développeurs et les autorités nationales.

Des propositions pourraient émerger pour :

- Clarifier les cas où une simple étude de bioéquivalence est insuffisante,
- Standardiser les exigences cliniques selon les **types de modification** apportée (ex. : changement de voie vs changement d'indication),
- Alléger les contraintes réglementaires lorsque l'impact clinique est bien documenté.

3.2. Vers une reconnaissance de l'innovation incrémentale ?

Les hybrides pourraient bénéficier d'une **évaluation plus adaptée de leur valeur thérapeutique**, en particulier dans les systèmes d'évaluation médico-économique comme celui de la **HAS** :

- La notion d'**ASMR** pourrait être reconsidérée pour mieux refléter l'impact organisationnel ou de l'observance au traitement,
- Des **modèles de tarification différenciés** pourraient être mis en place pour ces produits à "valeur modérée mais utile",
- Une **meilleure intégration dans les recommandations de pratique clinique** (RCP, guides HAS, avis de commissions de transparence) pourrait encourager leur usage rationnel.

3.3. Intégration dans les outils de régulation et de prescription

L'initiative de l'**ANSM avec le registre des groupes hybrides** marque une avancée importante pour :

- Renforcer la **sécurité de substitution officinale**,
- Encourager les **prescriptions éclairées** par des outils de comparaison directe,
- Rendre les hybrides **plus visibles et légitimes dans la pratique quotidienne** des médecins et pharmaciens.

Ce registre pourrait évoluer pour intégrer :

- Des **fiches comparatives par groupe** (indications, posologie, excipients notoire),
- Des **alertes sur les contre-indications croisées**,
- Des **retours d'expérience** sur l'usage clinique réel des hybrides.

Conclusion de la Partie III

Les médicaments hybrides constituent une **voie de développement équilibrée** entre innovation et accessibilité. Pour l'industrie, ils permettent une stratégie de différenciation rentable ; pour les systèmes de santé, une source d'optimisation ; pour les patients, une opportunité d'avoir **des traitements adaptés, mieux tolérés, mieux suivis**.

Leur reconnaissance croissante à travers des outils réglementaires dédiés (comme le registre ANSM) et leur évaluation plus fine par les agences (HAS, EMA) augurent d'un **rôle accru dans les prochaines années**, notamment dans les champs

thérapeutiques exigeants tels que la psychiatrie, la neurologie, ou les pathologies chroniques complexes.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans un paysage pharmaceutique en constante mutation, les **médicaments hybrides** s'imposent progressivement comme une **catégorie à part entière**, à la croisée des chemins entre innovation galénique, stratégie réglementaire et pragmatisme clinique.

Longtemps perçus comme des versions légèrement modifiées de médicaments princeps, ils constituent désormais une **réponse concrète et ciblée à des besoins non couverts**, en particulier lorsque la forme, la voie d'administration, le dosage ou l'indication doivent être repensés pour mieux s'adapter à des patients aux profils spécifiques.

La **directive 2001/83/CE**, en introduisant la notion de médicament hybride à travers son article 10(3), a permis de **créer un cadre réglementaire souple mais exigeant**, capable d'encadrer ces produits tout en valorisant leur spécificité. En France, la mise en place récente du **registre des groupes hybrides** par l'ANSM marque une volonté claire de **structurer et sécuriser** leur usage, en particulier en officine, où la question de la substitution se pose désormais aussi pour cette catégorie de médicaments.

À travers l'analyse du médicament **Okedi®**, cette thèse a permis d'illustrer la **portée réelle et les implications cliniques d'un médicament hybride**, au-delà de sa simple définition réglementaire. Okedi®, formulation injectable de rispéridone à libération prolongée, propose une **innovation galénique différenciante** : une injection mensuelle, active dès la première administration, sans nécessité de relais oral. Ce positionnement permet une **prise en charge immédiate et simplifiée** de la schizophrénie, notamment en situation de crise ou chez des patients non observants.

L'étude de ce cas met en lumière plusieurs **forces** des médicaments hybrides :

- Leur **souplesse d'utilisation**, en réponse à des contraintes cliniques concrètes ;
- Leur **impact potentiel sur l'organisation des soins**, en favorisant l'adhésion, en réduisant les hospitalisations évitables, et en facilitant le suivi thérapeutique ;
- Leur **accès plus rapide au marché**, grâce à une démarche de développement fondée sur des données bibliographiques et cliniques ciblées.

Mais elle fait également ressortir **certains défis** :

- Une **reconnaissance encore partielle** dans les politiques de santé publique ;
- Une **valorisation médico-économique souvent insuffisante**, malgré leur contribution à l'efficacité des prises en charge ;
- Des **freins à l'appropriation** par les prescripteurs et les pharmaciens, en raison d'un manque de visibilité ou de formation.

À l'heure où l'on repense la relation au médicament sous l'angle de **l'usage raisonné**, de **l'adaptation personnalisée** et de **la gestion durable des ressources de santé**, les hybrides offrent un **modèle pertinent** à encourager. Ils incarnent une forme d'innovation discrète mais précieuse, fondée non sur la rupture moléculaire, mais sur **l'ajustement intelligent des formes, des usages et des besoins**.

Demain, leur place pourrait s'élargir grâce à :

- Une **meilleure intégration dans les outils de décision thérapeutique** (guides, logiciels, formations) ;
- Une **incitation adaptée à leur usage rationnel**, fondée sur des critères de pertinence clinique et d'efficacité ;
- Une **évaluation plus nuancée de leur valeur**, incluant des critères organisationnels et qualitatifs.

Dans cette perspective, le pharmacien — hospitalier comme officinal — a un rôle central à jouer : **identifier les profils patients compatibles avec un hybride**, expliquer les enjeux de substitution, **assurer la traçabilité** et contribuer à l'éducation thérapeutique autour de ces nouvelles formes. La **connaissance de leur statut, de leur encadrement et de leur valeur ajoutée** est un prérequis essentiel pour en garantir le bon usage.

Ainsi, les médicaments hybrides ne sont pas une simple catégorie réglementaire : ils sont **un outil au service de l'efficacité thérapeutique**, une **réponse intermédiaire mais pertinente aux enjeux du soin contemporain**, et, dans certains cas — comme pour Okedi® — une **véritable opportunité de repenser l'accès au traitement dans des pathologies complexes** comme la schizophrénie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0083>
2. Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32004R0726>
3. EMA. Procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications. EMA/CHMP/225411/2006. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/generic-hybrid-medicines/generic-hybrid-applications>
4. European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety. Notice to Applicants: Volume 2A — Procedures for marketing authorisation. Chapter 1 : Marketing Authorisation. Revision 11. July 2019
5. ANSM. L'ANSM crée le registre des groupes hybrides. 2024. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-cree-le-registre-des-groupes-hybrides>
6. ANSM. Registre des groupes hybrides. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/registre-des-groupes-hybrides>
7. Leclerc E. Médicaments hybrides : entre génériques et innovation incrémentale. Actualités Pharmaceutiques. 2021;60(607):46-49.
8. EMA. Obtaining an EU marketing authorisation, step-by-step. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/obtaining-eu-marketing-authorisation-step-step>
9. ANSM. Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain (AMM) LES BASES REGLEMENTAIRES. Mars 2025.
10. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence. Avis relatif à OKEDI® (rispéridone). Décembre 2022. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>

11. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence. Avis définitif sur BUVIDAL, solution injectable à libération prolongée – buprénorphine. Saint-Denis: Haute Autorité de Santé ; 2021 Mar 10.
12. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence. Avis sur PHEBURANE 483 mg/g, granulés – phénylbutyrate de sodium. Saint-Denis: Haute Autorité de Santé; 2014 Jan 22.
13. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence. Avis post-audition sur NEOFORDEX 40 mg, comprimé – dexaméthasone. Saint-Denis: Haute Autorité de Santé; 2016 Oct 19.
14. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence. Avis 2 sur PROCYSBI 25 mg et 75 mg – cystéamine. Saint-Denis: Haute Autorité de Santé; 2016 Oct 19.
15. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence. Avis définitif sur NYXOID 1,8 mg, pulvérisation nasale – naloxone. Saint-Denis: Haute Autorité de Santé; 2020 Feb 5.
16. Haute Autorité de Santé. AMGLIDIA 0,6 mg/mL et 6 mg/mL, suspension buvable avec seringue – Avis de réévaluation. Saint-Denis La Plaine: HAS; avril 2024.
17. CEPS. Rapport d'activité 2022. Janvier 2024.
18. INSERM. Schizophrénie - Intervenir au plus tôt pour limiter la sévérité des troubles. juillet 2017. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/schizophrénie/>
19. American Psychiatric Association. DSM-5: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Paris: Elsevier Masson; 2015.
20. World Health Organization. International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision), ICD-11, 2025 update. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2025 Sep 12]. Disponible sur : <https://icd.who.int>
21. Laurent-Levinson C, Cohen D, Centre de Référence Maladies Rares à Expression Psychiatrique. *Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) – Schizophrénie à début précoce*. Paris: Hôpital de la Pitié-Salpêtrière; Sept 2022. 52 p. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3374374/fr/schizophrénie-a-debut-precoce

22. Vidal..fr. Schizophrénie - Recommandations. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/schizophrenie-1620.html#prise-en-charge>
23. HAS. Affection de longue durée – Schizophrénies (ALD 23). Saint-Denis: HAS; 2017.
24. Haute Autorité de Santé. Antipsychotiques de seconde génération – Synthèse. 2012. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/antipsychotiques_14032012_synthese.pdf
25. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, Servis M, Walaszek A, Buckley P, Lenzenweger MF, Young AS, Degenhardt A, Hong S-H; APA Practice Guideline Writing Group. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2020 Sep 1;177(9):868-872. doi:10.1176/appi.ajp.2020.177901.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management*. Clinical guideline [CG178]. London: NICE; 2014 [updated 2025 Mar; cited 2025 Sep 12]. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>
27. Alamo C, et al. A new long-acting injectable risperidone formulation: Pharmacokinetics, safety and efficacy. *CNS Spectr*. 2022;
28. OMéDIT Île-de-France. Neuroleptiques à action prolongée. Label Ville-Hôpital. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-04/fsp_neuroleptiques_action_prolongee_label_vd.pdf
29. Résumé des caractéristiques du produit – Okedi 75 mg et 100 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. Document de l'EMA; 2021.
30. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) for Okedi®. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Okedi®>
31. Correll CU, Litman RE, Filts Y, Llaudó J, Naber D, Torres F, Martínez J. Efficacy and safety of once-monthly Risperidone ISM® in schizophrenic patients with an acute exacerbation. *NPJ Schizophr*. 2020;6(37). doi:10.1038/s41537-020-00127-y.

32. Journal officiel de la République française. Arrêté du 16 novembre 2023 relatif à la liste des spécialités pharmaceutiques agréées. JORF n°270 du 22 novembre 2023.

33. Journal officiel de la République française. Avis relatif aux prix des spécialités pharmaceutiques. JORF n°270 du 22 novembre 2023.

34. Aguiar E, Poidomani M, Ernest K. Study of the trade flows of parallel imported medicines in Europe. Brussels: Affordable Medicines Europe; 2024. Disponible sur: <https://www.affordablemedicines.eu>

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2024/2025

Nom : Baraille

Prénom : Laurent

Titre de la thèse : Les médicaments hybrides : enjeux réglementaires, cliniques et organisationnels

Mots-clés : Médicaments hybrides / Directive 2001/83/CE / Innovation galénique / Schizophrénie / Risperidone

Résumé : Les médicaments hybrides constituent une catégorie spécifique du paysage pharmaceutique européen et français, se situant entre les génériques et les spécialités de référence. Leur particularité réside dans des modifications essentielles (forme galénique, voie d'administration, dosage ou indications) nécessitant des études cliniques et pharmacocinétiques complémentaires. Cette thèse analyse le cadre réglementaire qui encadre leur développement, depuis la directive 2001/83/CE et la procédure centralisée de l'EMA, jusqu'à la reconnaissance nationale par l'ANSM, le CEPS et la HAS. L'exemple d'Okedi® (risperidone) illustre les enjeux cliniques et organisationnels liés à l'observance et à la prise en charge de la schizophrénie. Au-delà des aspects réglementaires et économiques, les hybrides représentent une innovation incrémentale permettant de prolonger le cycle de vie des molécules existantes, tout en améliorant l'accessibilité et la pertinence thérapeutique. Ils suscitent cependant des débats autour de leur valorisation clinique et financière. Ce travail met en lumière leurs bénéfices potentiels pour les patients et les systèmes de santé, ainsi que leurs perspectives de développement futur.

Membres du jury :

Président : Pr Thierry Dine, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille – Service Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Assesseur : M. François Gillot, Maître de Conférences Associé, Faculté de Pharmacie de Lille – Service Droit et Économie pharmaceutique

Membres extérieurs : Mme ERBS Anne-Laure – Docteur en Pharmacie — Mme PRUDHOMME Cécile, Docteur en Pharmacie