

Pas toujours recommandée chez tous les patients ni pour toutes les indications SNC

# La substitution par des génériques dans la pratique

Alexandra Delini-Stula<sup>a</sup>, Haiko Sprott<sup>b</sup>, Edith Holsboer-Trachsler<sup>c</sup>

<sup>a</sup> CNS Medical Research Counselling, Bâle

<sup>b</sup> Cabinet médical Hottingen, Zurich

<sup>c</sup> Centre de Troubles Affectifs, de Stress et du Sommeil (ZASS), Cliniques universitaires de psychiatrie (UPK), Bâle

## Introduction

Les prix des médicaments sont, entre autres, aussi tenus pour responsables de l'augmentation constante des coûts de santé au cours des dernières années [1]. Le volume du marché des médicaments en Suisse a augmenté d'env. 23% depuis 2005 et a atteint un chiffre d'affaires de plus de 5 milliards de francs (base: prix ex factory) en 2013. Et cependant, il n'y a pas de commune mesure entre cet impressionnant volume du marché des médicaments et les coûts globaux des prestations médicales en Suisse, et il ne représente qu'une part de marché de 9,4%. Au cours des dernières années, on n'a pas non plus enregistré de modifications fondamentales par rapport à la part croissante des autres coûts de santé et elle peut être considérée comme relativement stable. Contrairement aux autres prestations médicales, les dépenses effectives pour les médicaments ont baissé d'env. 2% depuis 2009. La baisse est probablement due aux prescriptions plus fréquentes de génériques admis aux caisses-maladie et aux prix plus bas de certaines anciennes préparations originales. Compte tenu du développement des parts de marché des génériques, il faut s'attendre à ce que les coûts effectifs de la pharmacothérapie soient peu susceptibles d'augmenter.

Dans les indications nécessitant un traitement au long cours, il est en principe acceptable de rechercher des alternatives thérapeutiques à moindre coût et d'envisager une substitution par des génériques. Il est intéressant de noter que, parmi les médicaments prescrits pour tous les domaines d'indications médicales en Suisse, celui qui a la part de marché la plus importante (15,4%) est précisément celui des médicaments utilisés dans le traitement de maladies du système nerveux central (fig. 1) qui sont, pour la plupart, à évolution chronique.

C'est pourquoi il n'est pas non plus étonnant qu'en 2013 le volume de prescriptions le plus important concernait les médicaments utilisés dans le traitement des douleurs chroniques, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, ainsi que des troubles anxieux et de la dépression. La question est de savoir si, précisément pour ces indi-

cations SNC, la substitution par des génériques est toujours sans problème et si elle est même judicieuse. Les différents aspects de la substitution et de la prescription de génériques a déjà fait l'objet de nombreuses publications et discussions, notamment par Perger et Fattinger [1], Corell et Carbon [2, 3], Demarais, Beauclair et Margolese [4], Lewek et Kardas [5], ainsi que beaucoup d'autres encore. Nous souhaitons ici aborder certains points critiques spécifiques aux indications SNC et qui nous paraissent particulièrement importants pour prendre la décision de «substituer – oui ou non?».

## Substitution en cas de dépression et de troubles anxieux

Dans notre précédent article [6], nous avons déjà mentionné certains problèmes apparaissant lors de la substitution d'antidépresseurs originaux par des génériques dans le cas de la dépression. Certaines inégalités quant à l'efficacité thérapeutique, un plus grand nombre d'effets indésirables ou l'apparition de nouveaux effets indésirables, ont été publiées pour plusieurs antidépresseurs génériques (tab. 1). En particulier le cas retentissant du bupropion (générique budéprion XL 300 versus l'original Wellbutrin XL 300 [6]) est notamment une raison d'avoir des craintes objectives concernant la similitude qualitative des originaux et des génériques en cas de substitution délibérée. Des expériences individuelles négatives faites par les patients et l'aggravation des symptômes ayant été rapportée après la prise de génériques, rendues publiques par des portails Internet (exemples «Cymbalta vs. Generic? Seroquel not so good» [6]), sont sources d'insécurité, de méfiance et d'attitude hostile vis-à-vis de la substitution. Le manque d'observance ou un effet nocebo sont alors des conséquences potentielles et peuvent compromettre le succès thérapeutique, ce qui va à son tour engendrer des coûts thérapeutiques plus élevés. Le rôle de l'effet nocebo, dont on ne tient pas ou peu compte dans la pratique, ne doit en particulier pas être négligé chez les patients qui ont fait des expériences positives avec les préparations ori-



Alexandra Delini-Stula

ginales. L'effet nocebo (par opposition à l'effet placebo) est un phénomène psychologique subjectif qui entraîne une aggravation des troubles ou des symptômes à cause d'attentes négatives. Chez certains patients prédisposés, on observe souvent une dépendance psychologique et un attachement aux caractéristiques extérieures de la préparation originale efficace éprouvée. Des différences entre les originaux et les génériques quant à l'emballage, la forme d'administration (comprimés, dragées, capsules) et la couleur, sont les déclencheurs les plus fréquents d'une réponse nocebo. Par rapport au placebo, les raisons

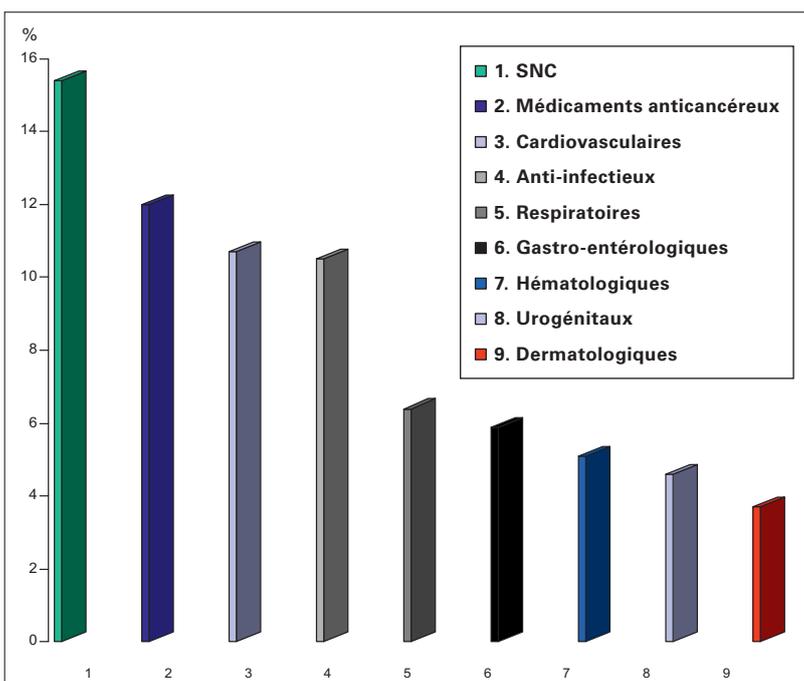
biologiques de l'effet nocebo n'ont fait l'objet d'aucune recherche jusqu'à présent. Par analogie au placebo, dans le cas de l'effet nocebo on suppose également la présence d'une prédisposition génétique dans la dépression et les troubles anxieux sociaux ou phobies sociales [7, 8]. Les expériences négatives faites lors de la substitution d'antidépresseurs ou d'anxiolytiques originaux par des génériques reposent sur un nombre relativement faible de cas rapportés. Il est pourtant conseillé, en particulier chez les patients à qui on prescrit un traitement au long cours par antidépresseurs ou anxiolytiques, de ne procéder à la substitution par des génériques qu'après un examen approfondi des éventuels risques. Cela inclut un bilan approfondi de la structure de la personnalité (effet nocebo éventuel), ainsi que la vérification de la composition et des propriétés pharmacocinétiques du générique. Un contrôle éventuel des concentrations plasmatiques après administration d'une dose thérapeutique pourrait s'avérer utile. Mais la plupart des antidépresseurs et des anxiolytiques disposent toutefois d'une fenêtre thérapeutique relativement étendue, de sorte que les écarts autorisés entre les concentrations plasmatiques de l'original et du générique (d'env.  $\pm 20\%$ ) ne sont généralement pas pertinentes. Il faut toutefois surtout tenir compte de ces écarts dans le cas des préparations qui agissent de manière optimale ou sont tolérées dans une fourchette de concentrations étroite (par ex. nortriptyline, lithium).

Une alternative possible aux génériques classiques est la substitution de préparations originales par des «auto-génériques» (ou pseudo-génériques). Ceux-ci sont parfaitement identiques à l'original, mais ils sont toutefois commercialisés par le fabricant de la préparation originale dans un emballage différent et à un prix plus avantageux. Ainsi, par rapport aux préparations originales, les auto-génériques ont par exemple des formes galéniques identiques, ainsi que des compositions et des propriétés pharmacocinétiques comparables. Mais dans le cas des auto-génériques aussi (emballage différent), on ne peut pas non plus exclure l'apparition d'un effet nocebo. En raison de l'absence d'études de bio-

**Tableau 1:** Génériques – antidépresseurs et anxiolytiques pour lesquels une efficacité thérapeutique insuffisante (aggravation de la dépression ou des symptômes anxieux) ou des effets indésirables plus fréquents ont été rapportés (modifié d'après [2]).

Classe pharmacologique	Principe actif
<b>SSRI</b> ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine)	Fluoxétine Paroxétine Citalopram Sertraline
<b>IRSN</b> (inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline)	Venlafaxine Duloxétine (*)
<b>ANSS</b> (antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques)	Mirtazapine
<b>ATC</b> (antidépresseurs tricycliques)	Amitriptyline
<b>IRND</b> (inhibiteur de la recapture de la noradrénaline/dopamine)	Bupropion
<b>Benzodiazépines</b>	Clonazépam Alprazolam

\* un cas par Internet.



**Figure 1:** Parts de marché des médicaments des principaux domaines d'indications en pourcentage des coûts globaux des médicaments (source: Interpharma avec base de données IMS, Health 2014).

1 Après expiration du brevet, certaines entreprises pharmaceutiques (par ex. Pfizer) proposent des produits du fabricant original (des originaux) sous formes d'auto-génériques. La différence par rapport aux génériques classiques réside dans le fait que l'auto-générique est fabriqué sur le même site de production avec les mêmes méthodes de fabrication que le produit d'origine. Par rapport aux génériques classiques, les grands avantages des auto-génériques sont qu'ils sont commercialisés avec une formulation parfaitement identique (tant le principe actif que les excipients) avec la même forme galénique (comprimés, capsules, etc.) et les mêmes couleurs que les originaux. Seuls l'emballage et le nom (nom du principe actif et nom de l'entreprise) sont différents. Les autres avantages sont la documentation et la longue expérience du produit chez le fabricant qui propose également l'auto-générique. Le prix des auto-génériques est également inférieur à celui des originaux et comparable à celui des autres génériques (classiques).

équivalence comparatives correspondantes, la substitution par différents génériques classiques est en revanche déconseillée.

### Substitution en cas d'épilepsie

Par rapport à toutes les autres indications SNC, tout type de substitution de produits médicamenteux chez les patients épileptiques est une tâche critique et complexe [9] et ne devrait, le cas échéant, n'être réalisée que pour des motifs impérieux. Les crises d'épilepsie ne sont pas prévisibles. Elles peuvent survenir à tout moment sans pour autant que l'on puisse établir un lien de causalité avec quelque événement ou facteur déclenchant que ce soit. Chez les patients épileptiques bien contrôlés, toute modification du schéma thérapeutique représente un facteur de risque qui peut éventuellement entraîner

**La LScE considère que, chez les patients épileptiques bien contrôlés, toute substitution du traitement n'est ni admissible, ni judicieuse du point de vue de l'éthique médicale et la déconseille de manière explicite**

une déstabilisation de l'état du patient. La Ligue Suisse contre l'Épilepsie (LScE) considère que, chez les patients épileptiques bien contrôlés, toute substitution du traitement n'est ni admissible, ni judicieuse du point de vue de l'éthique médicale et la déconseille de manière explicite [10]. Enfin et surtout, la LScE considère que, compte tenu des éventuelles conséquences chez ces patients, l'effet économique global d'une substitution par des génériques n'est pas une baisse, mais une hausse des coûts de la santé.

L'épilepsie est une maladie à vie, qui nécessite, presque sans exception, un traitement symptomatique/prophylactique au long cours. L'absence de crises est parfois très importante tant pour les patients que pour leur entourage. Chaque crise peut avoir des conséquences multiples et graves, telles que par exemple:

- Blessures dues à des chutes;
- Altération de la conduite – c.-à-d. perte de l'aptitude à conduire un véhicule;
- Incapacité de travail avec perte d'emploi éventuelle;
- Isolement social;
- Stress psychique et physique dus à des douleurs, de l'anxiété (d'anticipation), des états dépressifs et des troubles du sommeil souvent associés, nécessitant des traitements médicamenteux supplémentaires.

Ces raisons justifient la nécessité absolue d'un traitement au long cours régulier et systématique en cas d'épilepsie. L'observance, l'adhésion concernant la prise

de médicaments et la concordance dans la relation entre le médecin et le patient sont alors, selon Dorn [11], les trois facteurs indispensables à la réussite d'un traitement. Comme il a déjà été dit, toute omission de la prise quotidienne de médicaments ou tout changement de traitement médicamenteux (original ou générique) peut provoquer des crises d'épilepsie, la provocation d'une seule crise devant alors déjà être prise au sérieux. La condition pour réussir un traitement au long cours et avoir une bonne observance est un ajustement optimal au traitement médicamenteux, autrement dit une efficacité thérapeutique fiable et une bonne tolérance. Cet ajustement optimal dépend d'une concentration sérique suffisante et, en raison de «l'index thérapeutique» (rapport efficacité/tolérance), d'une certaine concentration sérique. Chez les patients épileptiques et dans le cas des antiépileptiques classiques, cet index est individuel et très variable. Dans la majorité des cas, l'ajustement optimal n'est possible que dans une fourchette de concentrations relativement étroite (fenêtre thérapeutique).

En particulier dans le cas de l'épilepsie, de petites différences de concentrations plasmatiques (par ex.  $C_{max}$ , c.-à-d. moment où la concentration maximale a été atteinte) et d'autres paramètres pharmacocinétiques (par ex. exposition du médicament au cours du temps, AUC) entre original et générique sont également cruciaux. Ces paramètres peuvent altérer l'efficacité thérapeutique et/ou la tolérance de manière déterminante. Il faut noter que la preuve de la bioéquivalence pour l'autorisation de mise sur le marché d'un générique est généralement établie à partir d'une dose unique chez des sujets en bonne santé. On suppose que les préparations sont équivalentes quand, à des doses comparables, il n'y a pas de différences significatives (intervalle de confiance à 90%) entre les propriétés pharmacocinétiques. Mais il faut au préalable préciser que bioéquivalence ne signifie pas équivalence thérapeutique, mais une disponibilité semblable (mais toutefois pas identique) de la préparation dans l'organisme. Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché, une variabilité de  $\pm 20\%$  est autorisée entre l'original et le générique, ce qui signifie une éventuelle différence entre les concentrations maximales atteintes (par ex.  $C_{max}$  et AUC) de 80 à 125%. Dans le cas des préparations avec une fenêtre thérapeutique étendue, une telle différence n'est généralement pas pertinente sur le plan clinique. En revanche, chez certains antiépileptiques dont l'action n'est optimale que dans une fourchette de concentrations plasmatiques étroite, cette différence peut être prohibitive.

A part le principe actif responsable de l'effet pharmacologique, les formes galéniques (comprimés, dragées, capsules, etc.) des médicaments contiennent de nom-

breux autres ingrédients. Dans ce domaine, des différences entre l'original et le générique peuvent également être responsables des différences de tolérance (par ex. allergies).

En conclusion, comme c'est le cas pour les indications SNC mentionnées ci-dessus, il faudrait également chez les patients épileptiques envisager, le cas échéant, une substitution par un «auto-générique», s'il en existe un. Il va sans dire qu'il faut, dans tous les cas, informer les patients de manière adéquate et en détail du changement de traitement.

### Substitution en cas de douleurs chroniques

La souffrance souvent incommensurable des patients avec des douleurs chroniques nécessite un traitement durable et bien contrôlé. L'expérience montre que toute substitution de médicaments chez ces patients représente un risque élevé de déstabilisation susceptible d'avoir des conséquences fatales, pouvant aller jusqu'au suicide. D'après une estimation officielle de la Ligue allemande contre la douleur (*Deutsche Schmerzliga*), plus de 2000 patients se suicideraient chaque année lors de la substitution par un autre médicament [12]. Compte tenu des risques de suicide éventuels, la Ligue allemande contre la douleur a, par exemple, adressé une pétition au Bundestag allemand lui demandant d'éviter à ces patients la substitution fréquente par des médicaments moins onéreux [12]. Il convient toutefois

### Toute modification des mesures thérapeutiques inquiète le patient et signifie pour bon nombre d'entre eux une phase de test avec un contrôle inapproprié de la douleur

de souligner que, bien qu'il existe un lien de causalité entre un risque de suicide accru et un traitement analgésique insuffisant, tout rapport évident avec la substitution n'a, à notre connaissance, pas encore été établie ou confirmée à ce jour.

Un haut niveau d'observance et d'adhésion thérapeutique est ce qui caractérise les patients souffrant de douleurs et qui suivent un traitement bien contrôlé. Toute modification des mesures thérapeutiques inquiète le patient et signifie pour bon nombre d'entre eux une phase de test avec un contrôle inapproprié de la douleur [13]. Et comme le souligne Nolte [14], l'observance en souffre. La réapparition des douleurs entraîne un stress psychologique supplémentaire pour le patient et peut donner lieu à une décompensation. Toute substitution du traitement médicamenteux dont l'efficacité est éprouvée, par ex. le passage à un générique, équivaut

par conséquent à une nouvelle instauration du traitement – un processus complexe avec des coûts supplémentaires sans avantages économiques [15]. Les experts s'accordent à dire que, tout comme pour l'épilepsie, la mise en place d'un traitement chez des patients souffrant de douleurs chroniques exige un processus individuel soigneusement sélectionné et que le choix du médicament ne doit être soumis à aucun «generic push» [16].

### Conclusions

Les avantages économiques de la prescription de génériques sont incontestables et se traduisent au cours des dernières années par une diminution constante des coûts pour les traitements médicamenteux. La qualité des génériques est en règle générale comparable à celle des originaux [17–20] et est encore davantage garantie par des exigences réglementaires actuellement renforcées concernant l'autorisation de mise sur le marché (Swissmedic, 2010). La variabilité autorisée entre les paramètres pharmacocinétiques de l'original et du générique est généralement défendable et sans pertinence clinique. Par conséquent, la substitution par des génériques ne pose généralement pas de problème dans la pratique chez les patients bien informés. Mais concernant les indications SNC, telles que dépression, troubles anxieux, épilepsie et douleurs chroniques, la substitution n'est toutefois pas dénuée de risque. Le rapport efficacité/tolérance peut être compromis par des écarts de paramètres pharmacocinétiques et de facteurs psychologiques (effet nocebo). Il en résulte, en particulier pour l'indication de l'épilepsie [18, 21] et des douleurs chroniques, une déstabilisation de l'état du patient susceptible d'être à l'origine de conséquences graves sans entraîner aucun avantage économique. De l'avis unanime des experts, chez les patients épileptiques et chez ceux souffrant de douleurs chroniques, toute substitution du traitement n'est pas défendable du point de vue de l'éthique médicale et elle est déconseillée [17, 21]. En cas de substitution obligatoire pour quelque raison que ce soit, celle-ci nécessite toujours un processus de substitution individualisé soigneusement sélectionné en accord avec le patient et une adhésion thérapeutique assurée. Les auto-génériques (pseudo-génériques) identiques aux produits originaux sont aujourd'hui de plus en plus d'actualité et ils peuvent être considérés comme un produit de remplacement judicieux en cas de substitution. En l'absence d'études de bioéquivalence comparant les différents génériques, la substitution d'un générique par un autre devrait en revanche être évitée.

## Résumé

Il n'est pas toujours recommandé de passer à des génériques dans le cas de certaines indications SNC à évolution chronique, telles que la dépression, les troubles anxieux, l'épilepsie et la douleur chronique. Les paramètres susceptibles d'influencer l'efficacité thérapeutique ou la tolérance sont, entre autres, les suivants:

- La bioéquivalence, c.-à-d. les écarts de concentrations de principe actif dans le sang et de quantité de principe actif disponible, et ce même s'ils se trouvent à l'intérieur des limites autorisées de 80 à 125% par rapport au médicament original;
- Les différences de composition entre les médicaments (par ex. excipients), susceptibles de provoquer une intolérance ou des réactions allergiques;
- Les facteurs psychologiques, telles que la méfiance des patients vis-à-vis de toute modification, l'effet nocebo, ainsi qu'un manque d'adhésion thérapeutique après la substitution.

Chez les patients à qui on prescrit un traitement au long cours par antidépresseurs ou anxiolytiques, ce sont essentiellement des facteurs psychologiques qui sont susceptibles de compromettre la réussite de la substitution. C'est pourquoi une substitution ne doit être mise en œuvre qu'après un bilan approfondi de la structure de la personnalité (effet nocebo éventuel, observance), ainsi qu'après vérification de la composition et des propriétés pharmacocinétiques du générique. Un contrôle éventuel des concentrations plasmatiques après administration d'une dose thérapeutique pourrait s'avérer utile.

Chez les patients épileptiques bien contrôlés, toute modification du schéma thérapeutique représente un facteur de risque qui peut éventuellement entraîner une déstabilisation de l'état du patient. Même de petits écarts des paramètres pharmacocinétiques du générique dans les limites autorisées ( $\pm 20\%$ ) pourraient suffire à entraîner des conséquences graves et à provoquer des crises. La Ligue Suisse contre l'Épilepsie (LSCE) considère que, chez les patients épileptiques bien contrôlés, toute substitution du traitement n'est ni admissible, ni judicieuse du point de vue de l'éthique médicale et la déconseille de manière explicite.

Un échange ou une substitution par des génériques du traitement médicamenteux des patients souffrant de douleurs chroniques est également associé à un risque élevé de déstabilisation et peut, in extremis, également mener au suicide. Dans ce cas, tout comme dans celui des indications SNC, le recours à un générique nécessite, le cas échéant, toujours un processus individualisé soigneusement sélectionné en accord avec le patient et une adhésion thérapeutique assurée.

Pour une substitution judicieuse des originaux, on peut envisager une substitution par des «auto-génériques» (ou pseudo-génériques), s'il en existe. Ceux-ci sont parfaitement identiques à l'original et sont commercialisés par le fabricant de la préparation originale à un prix plus avantageux. En l'absence d'études de bioéquivalence comparatives correspondantes, la substitution par différents génériques classiques est en revanche déconseillée.

### Disclosure statement

ADS et EHT sont membres du Advisory board de Pfizer SA et Eli Lilly SA (Suisse). ADS intervient comme consultante pour l'entreprise MSD Suisse et EHT est également consultante pour l'entreprise Servier. Les thèmes de l'article ont été choisis en collaboration avec Pfizer SA. Le travail administratif et de secrétariat du manuscrit a été soutenu financièrement par Pfizer SA, sans influence sur le contenu de l'article. Le contenu reflète l'opinion indépendante des auteurs. Il n'y a aucun autre conflit d'intérêts.

### Références

- Perger L, Fattinger K. Generica und Arzneimittelverschreibung. *Swiss Med Forum* 2012; 12 (11): 237–40.
- Corell CC, Carbon M. Branded vs. Generic Psychotropic Medication: Is One Better than the Other. *Medscape Psychiatry* 2012; (04/05): 1-5.
- Carbon M und Correll CU. Rational use of generic drugs. *CNS Drugs* 2013; 27 (5): 353–65.
- Demarais JE, Beauclair L, Margolese H. Switching from brandname to generic psychotropic medication: a literature review. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2011; 17 (6): 750–60.
- Lewek P, Kardas P. Generic drugs: the benefits and risks of making the switch. *J Fam Pract* 2010; 59 (11): 634–40.
- Delini-Stula A. Antidepressiva-Therapie: Sind Generika und Originalpräparate gleichwertig? *Schweiz Med Forum* 2012; 12 (50): 144.
- Häuser W, Hansen E, Enck P, et al. Nocebo Phänomene in der Medizin-Bedeutung im klinischen Alltag. *Deutsches Ärzteblatt* 2012; 26: 459–657.
- Mitsikotas DD. Nocebo in headaches: implications for clinical practice and trial design. *Curr Neurol Neurosci Reports* 2012; 12: 132–137.
- Leading Edge. Antiepileptic drugs—the drawbacks of generic substitution. *Lancet Neurology* 2010; 9 (3): 227.
- Rüegg S, Seek M, Meyer K, Krämer G. Einsatz von Antiepileptika-Generika in der Epilepsiebehandlung. Stellungnahme der schweizerischen Liga gegen Epilepsie. *Epileptologie* 2012; 29, 51–54.
- Dorn T. Compliance, Adhärenz und Konkordanz. *Neurologie & Psychiatrie* 2014; Vol 12, Nr. 4, 10–14.
- Baldauf A. Der Spar-Druck der Krankenkassen bei Medikamenten – kostet er mehr Schmerzpatienten das Leben? *Bild. de Ausgabe* 2013; 28. 07. 2013.
- Sohn W. Einstellung von Schmerzpatienten auf Generika-Nutzen und Grenzen, Quelle: Pfizer-Pressekonferenz MCG, 17.10.2006, Frankfurt am Main.
- Nolte T. Austauschzwang: fatale Konsequenzen für Schmerzpatienten. *MMW-Fortschr. Med.* 2008; 42.
- Kasper S, Lentner S. Generika in der Psychiatrie – Verfügen sie über dieselbe therapeutische Äquivalenz wie das Original? *Neuropsychiatrie* 2008; 22,(4): 221–222.
- Candido KD, Chiweshe J, Anantamongkol U, et al. Can Chronic Pain Patients Be Adequately Treated Using Generic Pain Medication to the Exclusion of Brand-Name Ones? *Am J Ther.* 2014 Jun 9. [Epub ahead of print]
- Torgillet A. Cymbalta vs Generic. *Comment, Drugs com.* 2014 (pre-publication).
- Anditsch M. Generikaeinsatz in der Psychiatrie: Cave Präparatwechsel. *J Neurol Neurochirurg Psychiatr* 2009; 10 (3), 93–94.
- Beutler M, Hersberger K, Honegger U. Generika – ähnlich aber nicht gleich. *Pharma-Journal* 2006; 20 (109): 5–8.
- Kullak-Ublick G. Generika. *Ars Medici* 2008; 16, 2–5.
- Willner AN. Therapeutic equivalence of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5: 995–998.

Correspondance:  
Professeur  
A. Delini-Stula  
CNS Medical Research  
Counselling  
Mittlere Strasse 2  
CH-4056 Basel  
Delini-Stula[at]gm.ch