



Un médicament est commercialisé après un long processus d'évaluation et de contrôle. Il doit répondre à des critères de qualité et de

Systeme du médicament

sécurité. Son prix, les conditions de sa prise en charge et les modalités de sa publicité sont définis selon des références précises.

Joël Ankri
Médecin,
Université Paris V

Le médicament est devenu un objet industriel dans un système de protection sociale donné au cours du ^{xx}e siècle et sa mise sur le marché doit répondre à des impératifs de qualité et de sécurité.

Mais ici, encore plus qu'en termes de santé en général, le modèle économique habituel : consommer c'est décider, payer et user, ne peut s'appliquer. En effet le consommateur de médicament ne décide pas vraiment, il fait délégation de sa rationalité de décision au prescripteur. De plus, il ne paie pas directement, c'est le rôle de l'assurance maladie, et même le ticket modérateur ne peut avoir l'effet classique d'un prix en économie. Enfin, contrairement à tout consommateur, il ne peut apprécier le rapport qualité/prix.

Par ailleurs, le médicament est un facteur de risque en termes de santé. Il nécessite un contrôle strict de sa fabrication, de ses effets thérapeutiques et de sa tolérance.

Pour asseoir une bonne régulation de cet objet industriel un peu particulier, s'est mis en place progressivement un système de contrôle et de sécurité. Sys-

tème qui s'est bâti sur les notions d'efficacité scientifiquement démontrée et sur la mise en place d'un système de surveillance de plus en plus rigoureux. Ce système a été le fruit de toute une politique de santé publique qui n'a pas été toujours indépendante des politiques industrielles mises en place par ailleurs. Enfin, devant le poids des dépenses de santé dans notre système de protection sociale, s'est créé un système de maîtrise médicalisée des dépenses au cours de la dernière décennie. Ce système s'applique bien entendu au médicament.

Comment ce système fonctionne-t-il ?

La première étape est celle qui conduit à l'autorisation de mise sur le marché (AMM). C'est l'étape scientifique par excellence puisque c'est elle qui vérifie, selon les canons admis si le médicament est bien fabriqué, a une tolérance acceptable et se différencie d'un placebo. Elle décide également si le médicament sera soumis à une prescription restreinte ou non c'est-à-dire qu'il sera réservé soit à un usage hospitalier soit à une pres-

Définitions

Un médicament

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques (article L 511 du Code de la santé publique).

Une substance

Tout principe actif de base d'un médicament qu'il soit d'origine humaine, végétale, animale ou chimique.

Un produit

Tout médicament contenant une ou plusieurs substances de base et vendu sous une même dénomination (quels que soient les associations, dosages, formes d'administration ou modèles divers sous lequel il est vendu) (Snip*).

cription de certains spécialistes pour éviter des dérapages de consommation tant en volume qu'en indications pour laquelle l'AMM a été octroyée.

La seconde étape est celle de la commission de transparence qui évalue l'amélioration du service médical rendu et l'utilité du médicament. Elle donne un avis sur le taux de remboursement. Il est à noter que les représentants de la sécurité sociale ne siègent que dans cette commission. Le comité économique du médicament fixe le prix en fonction de ces avis et des considérations économiques générales et conjoncturelles.

À ce stade, des actions peuvent être entreprises pour maîtriser la dépense pharmaceutique. Ce sont des actions techniques définissant les volumes et prix en fonction du caractère innovant des produits. Des accords-cadre ont été signés entre l'État et l'industrie pharmaceutique dans un objectif de bon usage du médicament. Il y fut préconisé en 1994, la limitation du volume des produits vendus en contrepartie d'un engagement de l'État d'accorder une plus grande liberté dans la fixation des prix. Mais la croissance régulière de la part relative du médicament dans les dépenses de l'assurance maladie a été telle qu'il a été décidé que les dépenses seraient désormais basées sur les seules considérations de santé publique. C'est ainsi que la politique gouvernementale a développé les médicaments génériques. Ces médicaments, copies de médicaments dont les brevets qui les protégeaient sont tombés dans le domaine public, peuvent alors être commercialisés par des laboratoires qui n'ont pas eu à faire les recherches et vendus 30 % moins cher. Ils doivent néanmoins faire l'objet d'une AMM mais leur dossier de demande est allégé.

Des orientations ont été par ailleurs données au comité économique du médicament :

- réduire la consommation des antidépresseurs et de certains antibiotiques de manière à infléchir durablement les tendances de consommation ;
- réévaluer les conditions de prise en charge ou d'admission au remboursement de certaines classes médicamenteuses ;
- fixation d'une réduction de 10 % des dépenses promotionnelles des laboratoires.

Cette politique sera approfondie par une approche par classe thérapeutique au travers des conventions passées avec chaque laboratoire.

Si ces mesures concernent en premier la médecine de ville, les hôpitaux, où l'évolution des dépenses est fortement liée à l'introduction des médicaments innovants, sont encouragés à un regroupement des achats, à une meilleure sélection des médicaments achetés, à une plus large diffusion des recommandations de bon usage et des coûts auprès des prescripteurs. Le rôle des comités du médicament au sein de chaque établissement de santé est renforcé.

Par ailleurs la régulation passe par la sécurité sanitaire. La pharmacovigilance est un élément clé du système. 186 enquêtes de pharmacovigilance et 11 suspensions de médicaments ont eu lieu en 1997 contre respectivement 99 et 2 en 1992. Des efforts d'évaluation ont été réalisés pour mesurer au mieux le risque iatrogène et envisager des mesures de prévention. Si le risque thérapeutique peut être imprévisible, après la quantification de l'iatrogénie, l'analyse de l'évitabilité constitue la seconde étape sans laquelle il ne peut y avoir d'action préventive pertinente.

Ces questions étant indissociables de la sécurité sanitaire et de l'observation du bon usage des médicaments, de nouvelles structures ont été mises en place comme l'Observatoire national des prescriptions et de la consommation des médicaments, le Comité national de sécurité sanitaire, l'Institut de veille sanitaire et de l'Agence de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps).

L'Observatoire national des médicaments créé en mai 1997 analyse les prescriptions d'un certain nombre de classes thérapeutiques et peut mettre en évidence des situations de surconsommation injustifiée. Ces travaux sont encore préliminaires mais auront un rôle de plus en plus important à jouer dans la régulation de la consommation médicamenteuse. D'autant que divers éléments supplémentaires devraient permettre une analyse plus fine des prescriptions, des ventes et des consommations comme le codage des médicaments vendus en officine, l'accès aux données dont disposent les industriels, l'amélioration du système d'information hospitalier ainsi que l'informatisation de la médecine de ville.

Une présentation

Chaque association, dosage, forme d'administration ou contenance différente d'un même produit (Snip*).

Le médicament familial

- Possède une AMM ;
- N'est pas inscrit sur la liste des substances vénéneuses (il est de prescription médicale non obligatoire) et n'est pas inscrit sur la liste des spécialités remboursables ;
- Peut faire l'objet d'une communication auprès du public, sauf restriction majeure de santé publique (AFSGP**).

* Snip, Syndicat national de l'industrie pharmaceutique.

** AFSGP, Association française des producteurs de spécialités grand public



Enfin, le dernier volet de ce système de régulation passe directement par le prescripteur. Ce peut être une amélioration de l'information et l'accès à des outils d'aide au diagnostic et à la prescription. Il existe des fiches de transparence émanant de l'Afssaps qui présentent une synthèse des conditions d'utilisation des principales classes médicamenteuses en situant l'intérêt et la place respective des différents médicaments disponibles dans les situations pathologiques les plus couramment rencontrées. Les fiches d'information thérapeutique concernant les médicaments d'exception particulièrement coûteux rappellent aux médecins leurs indications et leurs conditions d'utilisation spécifique.

Une autre forme de régulation a été entreprise depuis quelques années par l'assurance maladie : la publication des règles de bonne pratique clinique et de références médicales opposables (RMO). Si ces mesures sont les premiers pas de l'intervention de l'assurance maladie dans les règles de prescriptions, ces RMO n'en restent pas moins un outil de maîtrise élaboré par les médecins selon des notions simples et consensuelles et sont une aide au prescripteur pour écarter l'inutile, le superflu et le dangereux des ordonnances. Ces recommandations sont rendues opposa-

bles dans le cadre conventionnel. Ce système de RMO a évolué dans le temps. Il a démarré entre 1990 et 1993 et les premières références n'ont pas été structurées comme l'ont été les suivantes. Les RMO ont été par la suite rédigées à partir des informations validées par l'Agence du médicament et l'Andem vérifiait la conformité aux références de bonnes pratiques cliniques. Le système actuel tend à demander à l'Anaes d'écrire elle-même les RMO, le choix étant fait dans le cadre de la négociation conventionnelle. Ces RMO ont sensibilisé le corps médical et on peut noter un certain impact positif. Une approche économique permet d'estimer l'économie réalisée grâce à la RMO antibiotique à 225 millions de francs. Cependant, quand on suit l'évolution des prescriptions, on peut observer des phénomènes de transfert vers d'autres classes thérapeutiques ou de substitution qui rendent plus équivoque le bénéfice médical escompté. Aussi, si cet outil a été conçu comme une pièce essentielle d'un dispositif de maîtrise de dépense, s'appuyant sur une logique médicale et sur une rationalisation des comportements des prescripteurs et des patients, il n'est qu'un élément du problème si l'objectif est l'amélioration de la qualité des soins.

Ainsi la régulation technico-scientifico-administrativo-

Petite histoire du médicament

Joël Ankri
Julie Pelicand

La découverte de nouveaux médicaments s'est longtemps limitée à l'observation empirique des effets produits par certaines substances naturelles sur le cours des maladies. C'est Paracelse au XVI^e siècle qui prônera la nécessité d'un médicament spécifique pour chaque maladie. Avec la décou-

verte du nouveau monde, les explorateurs rapporteront des grands principes actifs comme le quinquina, l'ipéca, le coca, le café etc. Grâce aux progrès de la chimie et de la physiologie le XIX^e siècle marque une étape nouvelle avec l'isolement des principes actifs : de l'opium, on isole la morphine puis la codéine, de l'ipécacuana

on extrait l'émétine, du quinquina, la quinine. La colchicine supprime la colchique et l'acide acétylsalicylique, l'écorce de saule. On dispose alors de la papavérine extrait du pavot, de la digitaline de la digitale et de l'ergotonine de l'ergot de seigle. L'aspirine sera synthétisée en 1897 par Hoffman. Apparaîtront au début du

XX^e siècle la novocaïne en 1901, les antisyphilitiques en 1906 et les antipaludéens de synthèse en 1927. Mais l'ère moderne débute avec la découverte en 1937 de l'action antibactérienne des sulfamides. 1943 est l'année de la découverte par Fleming de la pénicilline et 1947 de la streptomycine qui vainc

1803 La Morphine est isolée à partir de végétaux par Friedrich Wilhelm Adam Sattürner

1853 Aspirine : l'acide acétylsalicylique synthétisé à Strasbourg par Charles Frederich Gerhardt

1893 Aspirine commercialisée (les études ont été reprises par Félix Hoffmann)

1920 Ergotamine isolée par Arthur Stoll

1923 Prix Nobel de médecine pour Banding et Mc Léod pour l'Insuline

1928 Naissance du premier antibiotique (à l'état de réactif de laboratoire)

1935 Naissance du premier anti-infectieux

1936 Utilisation de l'Héparine standard non fractionnée

1941 Le premier antibiotique devient médicament : découverte de la Pénicilline

1946 Découverte de la Streptomycine (anti-tuberculeux)

1948 Découverte des Tétracyclines : Chlorotétracycline (Auréomycine)

1949 Découverte du Lithium

1950 Découverte des Neuroleptiques

1951 Première utilisation d'un anti-tuberculeux par voie orale (Isoniazide)

En bleu, les découvertes
En vert, les mises sur le marché

économique du médicament passe obligatoirement par la pièce centrale de l'évaluation scientifique et de la fixation des prix. Mais des mesures incitatives peuvent être prises en amont et des contrôles en aval. Son objectif prioritaire reste la maîtrise des dépenses de santé liées aux médicaments même si de gros efforts ont été faits pour améliorer la sécurité sanitaire et des efforts restent encore à faire pour améliorer la qualité des soins.

Mise sur le marché des médicaments

La qualité du produit fini est fonction des bonnes pratiques de fabrication, de l'efficacité et la sécurité de son effet dans l'organisme humain.

Une nécessité d'évaluation du médicament

La fabrication du médicament est strictement réglementée. Le Code de la santé publique réserve la fabrica-

tion, l'importation, l'exportation, la distribution en gros des médicaments et l'exploitation des spécialités pharmaceutiques à des établissements pharmaceutiques. Ceux-ci sont autorisés par l'autorité administrative en fonction de critères relatifs à la qualification de leurs dirigeants (notamment participation d'un pharmacien) et au respect des bonnes pratiques à chaque stade de la fabrication du produit.

La mise sur le marché est de plus, conditionnée par la démonstration rigoureuse et scientifiquement reconnue du rapport bénéfice/risque dans une indication thérapeutique donnée pour une population donnée.

Ainsi, après les nombreuses années qu'a nécessité la découverte de la molécule qui va devenir un médicament, après les tests pratiqués sur les animaux qui ont pu, entre autres, assurer avec le maximum de chance que le produit n'a pas de potentialité carcinogène ou tératogène, le médicament est administré à l'homme.

C'est à partir de là que vont se dérouler les différentes phases de l'évaluation clinique du médicament pour répondre chacune à des objectifs différents permettant de préciser les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du produit et surtout de démontrer son efficacité et sa bonne tolérance. La méthodologie

(momentanément) la tuberculose. On assiste alors à un emballement des découvertes :

- les antihistaminiques de synthèse en 1942,
- les anticoagulants coumariniques en 1947
- la cortisone en 1949
- l'isoniazide et les neuroleptiques en 1952
- les IMAO, la chlorothiazide et les

antidépresseurs imipraminiques en 1957. Ces découvertes sont souvent le fruit du hasard. À partir des années soixante, après la découverte de l'effet tératogène de la thalidomide (1957), les pharmacologues mettent au point des méthodes d'évaluation préclinique moléculaire à partir de méthode de

sélection qu'on appelle « screening ». Cette méthode va permettre d'élaborer de nouveaux médicaments à partir de modèles de médicaments existants. Durant les deux décennies qui suivent seules quelques classes ont enrichi les possibilités thérapeutiques comme les bêta-bloquants, les antihistaminiques H2.

Nous vivons aujourd'hui dans les années quatre-vingt-dix, celles des années du génie génétique, du génie cellulaire et de la thérapie génique. C'est ainsi qu'une bactérie fabriquant une insuline pure entraînant peu d'effets indésirables ou que le génie génétique permet de produire des anticorps monoclonaux ou que la

thérapie génique transfère directement l'ADN producteur du médicament protéique dans l'organisme malade. Les cellules deviennent des microfabriquants puis des microsystèmes de délivrance du médicament. Mais l'histoire ne s'arrêtera pas là...

1952 Découverte de la *Cortisone Purinethol* (anticancéreux anti-leucémique puissant)

1955 Découverte des *sulfamides hypoglycémiant*s dans le traitement du diabète

1956 Pincus met en place *la première pilule* à base de progestérone

1957 Vaccination contre le virus grippal

1961 Découverte de *l'Ampicilline*

1964 Découverte de *l'Amoxicilline* et de la *Cabecicilline*

1966 Apparition en France de *la pilule oestro-progestative*

1967 Autorisation de mise sur le marché en France de *l'Avlocardyl*, 1^{er} bêta-bloquant apparu

1972 *L'Amoxicilline* est mise sur le marché

1974 Découverte du *Cefadroxil* (Oracefal®)

1980 Production du *premier interféron recombinant* (Interféron alpha-2a)

1985 *La Zidovudine* est identifiée comme médicament anti-viral (contre le virus HIV)

Clonage du gène de l'Erythropoïétine humaine

1988 *Mise sur le marché en France de l'Erythropoïétine* pour le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale

François Chast. *Histoire contemporaine des médicaments*. Paris : Éd de la découverte, coll. *Histoire des sciences*, 1995.
Jean-Claude Dousset. *Histoire des médicaments : des origines à nos jours*. Paris : Payot, coll. *Bibliothèque scientifique*, 1985



employée va être le plus souvent l'essai thérapeutique randomisé en double aveugle comparant la nouvelle molécule à un placebo ou à un produit de référence. Ces différentes phases vont s'étaler souvent sur plusieurs années.

L'ensemble des études réalisées pour atteindre les objectifs de ces différentes phases, qui parfois correspondent à plusieurs milliers de patients traités, va être déposé auprès d'une agence d'enregistrement qui va vérifier l'ensemble des critères pour pouvoir donner, au nom des pouvoirs publics, une autorisation de mise sur le marché du médicament (AMM).

Elle est subordonnée à la présentation d'un dossier dit d'AMM qui comprend notamment la composition qualitative et quantitative du produit, les indications, contre-indications et effets indésirables, la description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et le résultat des essais physico-chimiques, biologiques, pharmacologiques et toxicologiques et enfin cliniques.

L'autorisation est refusée lorsqu'il apparaît que la spécialité est nocive dans ses conditions normales d'emploi, que l'effet thérapeutique est absent ou insuffisamment justifié, que les procédés de contrôle ne sont pas de nature à garantir la qualité du produit.

Les structures qui sous-tendent cette évaluation

En France, ce rôle d'enregistrement a été dévolu à la direction de la Pharmacie et du Médicament alors direction du ministère de la Santé puis à l'Agence du médicament depuis 1993 et maintenant à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

L'Agence du médicament est un établissement qui a été investi d'un certain nombre de missions régaliennes en matière de médicaments. Elle exerce notamment les compétences médico-administratives relatives à l'ensemble de la chaîne du médicament. Elle instruit les dossiers relatifs aux recherches biomédicales concernant les produits pharmaceutiques, assure l'évaluation des dossiers de mise sur le marché des médicaments et délivre les autorisations de mise sur le marché. Elle est également compétente pour assurer le suivi du médicament après l'AMM et pour exercer les missions de pharmacovigilance.

Par ailleurs, par le biais de l'inspection, elle exerce le pouvoir de contrôle de l'État sur les industriels du médicament.

Ainsi la mission essentielle de l'Agence est la recherche de la sécurité sanitaire, sa vocation étant d'assurer la santé et la sécurité de la population.

Comment fonctionne l'AMM ?

Une expertise interne qui permet l'instruction des dossiers. Une expertise externe : le recours à des experts externes à l'administration répond au souci de faire bénéficier les pouvoirs publics des compétences les plus éminentes et permet par le dialogue avec les experts de l'administration d'affiner et de compléter l'information préalable à la décision (D. Tabuteau).

Le système français d'évaluation du médicament repose en effet sur la primauté accordée à l'expertise externe en particulier de la commission d'AMM. Celle-ci est composée d'une quarantaine de membres représentant la quasi-totalité des spécialités médicales. Ces experts se doivent d'être indépendants et sans conflits d'intérêts avec les industriels du médicament concerné.

Le dossier d'AMM est déposé par la firme pharmaceutique et est examiné par un groupe de travail pharmaceutique et un groupe de travail toxico-pharmacoclinique. Peut s'adjoindre le cas échéant le groupe de sécurité virale ou le groupe antibiotique, etc. Les décisions sont prises en séance plénière de la commission d'AMM. Ces décisions peuvent être favorables à l'autorisation de mise sur le marché, défavorables ou nécessiter un complément d'information au cours d'une mesure d'instruction. L'industriel est tenu de répondre à cette mesure d'instruction dans un délai fixé sous peine de ne jamais voir son produit autorisé. La commission rédige le résumé des caractéristiques du produit et peut décider des modes de dispensation ou de prescription plus ou moins restreints du médicament. Mais elle n'émet que des avis qui sont presque toujours suivis par l'autorité de santé. Le directeur général prend au nom de l'État les décisions qui relèvent de la compétence de l'Agence. Les autorisations sont accordées pour une période de cinq ans renouvelable.

La nouvelle agence : l'Afssaps

Depuis le début des années quatre-vingt-dix, s'est opérée une progressive prise de conscience de la nécessité d'une politique de sécurité sanitaire des biens de santé. Cette prise de conscience, consécutive à des situations de crise (affaire du sang contaminé, crises dans le monde des greffes...) a conduit à plusieurs réformes de l'administration sanitaire. Une réorganisation des procédures d'autorisation et de contrôle de certains produits thérapeutiques s'est opérée. C'est ainsi qu'ont été mises en place au début de ces années de nouvelles institutions : Agence française du sang, Agence du médicament, Établissement français des greffes. Ce choix institutionnel devait satisfaire plusieurs critères : autonomie, spécialité et suffisance de moyens financiers et humains. La création récente de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est d'une certaine façon l'aboutissement de cette politique.

La nouvelle agence, établissement public de l'État créé par la loi du 1^{er} juillet 1998 (n° 98-535, le décret d'application n° 99-142 fixe son organisation et son mode de fonctionnement) relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, se substitue à l'Agence du médicament avec des missions étendues à l'ensemble des produits de santé (médicaments, réactifs de laboratoire, dispositifs médicaux, produits sanguins, produits cosmétiques, produits thérapeutiques annexes utilisés pour la préservation et le traitement des cel-

lules, tissus, les produits de thérapie génique et de thérapie cellulaire, certains produits diététiques spécialement destinés aux malades, les préparations magistrales et hospitalières) et des moyens renforcés.

L'Afssaps est compétente en matière d'évaluation et de police sanitaire pour tous les produits de santé et les produits cosmétiques. Elle exerce ses pouvoirs de police sur tous les produits de santé qu'ils soient soumis à autorisation ou non. Lorsqu'un produit présente ou est soupçonné de présenter dans les conditions normales d'emploi un danger pour la santé humaine, l'agence peut prendre des mesures de suspension, d'interdiction de toute activité portant sur ce produit, avec la possibilité de fixer des conditions particulières d'utilisation ou de restriction pour l'utilisation de ces produits.

La nouvelle agence est aussi en charge de l'évaluation et de la vigilance, ainsi que du contrôle en laboratoire et de l'inspection pour chaque type de produits. Elle développera aussi un rôle en matière d'évaluation médico-économique et de contrôle de la publicité. La mise en place d'une telle agence contrôlant l'ensemble des produits de santé est unique en Europe. Elle fait partie d'un dispositif plus général au sein de l'Union européenne.

L'enregistrement du médicament en Europe

Une réglementation s'est mise progressivement en place au niveau européen pour harmoniser les normes en matière de développement et d'autorisation de mise sur le marché des différents pays membres ainsi que pour la disparition progressive des divergences d'évaluation. Cette réglementation cherche également à promouvoir l'usage rationnel des médicaments dans un but de protection des usagers. Elle s'inscrit aussi dans un objectif de parvenir à un marché intérieur unique, sans entrave à la libre circulation des médicaments, mêlant des préoccupations industrielles et de santé publique.

La sécurité sanitaire du médicament à usage humain est aujourd'hui bien garantie, grâce à cette législation d'origine communautaire qui couvre toute la chaîne, de la fabrication à la distribution, au suivi des médicaments après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché et grâce à une institution qui est l'Agence européenne de Londres qui fonctionne depuis le 1^{er} mai 1995.

Grâce à la procédure de reconnaissance mutuelle (ou procédure d'enregistrement décentralisée), les autorisations accordées par l'Agence française sont valables pour l'ensemble de la communauté.

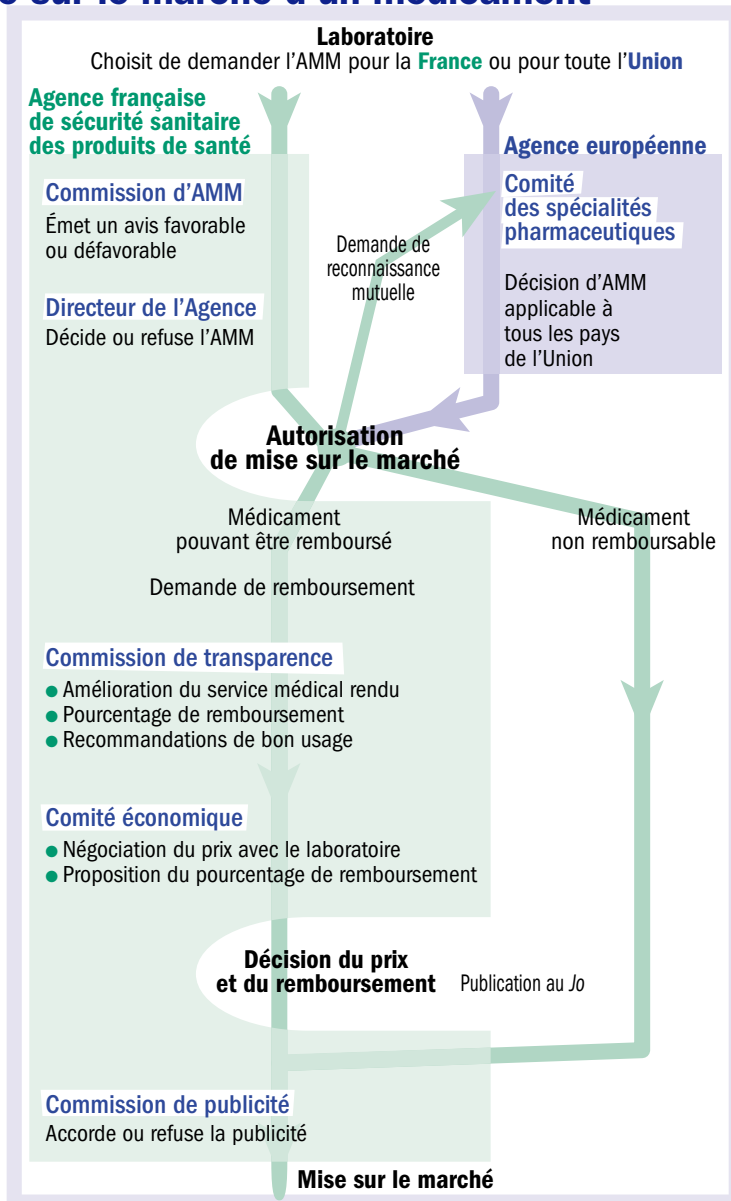
L'Agence européenne est compétente pour accorder des autorisations de mise sur le marché (procédure centralisée). Elle constitue le passage obligé pour l'enregistrement des médicaments les plus innovants. Son autorisation de mise sur le marché s'impose pour l'ensemble des pays de l'Union. Pour ce faire, il y a constitution et dépôt par l'industriel demandeur d'un dossier unique. Une seule évaluation scientifique sera réalisée et sera valable pour toute l'Union européenne,

deux pays étant désignés pour effectuer le rapport d'évaluation. Lors de la commercialisation, la même information sera publiée dans tous les pays de l'Union. Par contre, les États-membres restent souverains en matière de fixation des prix des médicaments et d'accès au remboursement.

L'Agence européenne assure également la coordination des systèmes nationaux de pharmacovigilance et arbitre, le cas échéant, entre différentes agences nationales des pays membres, des conflits qui mettent en jeu le système de reconnaissance mutuelle des autorisations nationales.

suite page 27

Mise sur le marché d'un médicament





Médicaments génériques

Une première définition du médicament générique a été donnée, en 1981, par la commission de la concurrence : « *On entend par médicament générique, toute copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par la chute du brevet dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection. Peuvent être considérés comme génériques aussi bien des médicaments vendus sous nom de marque ou appellation de fantaisie que des médicaments sous dénomination commune internationale du ou des principes actifs qu'ils renferment, dénomination qui doit être assortie d'une marque ou du nom du fabricant* ».

L'ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996, relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soin a introduit, dans le Code de la santé publique (CSP), un article L 601-6 afin de favoriser l'essor de ce type de produits. La spécialité générique d'une spécialité de référence y est définie comme celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence peut être démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Les différentes formes pharmaceutiques à libération immédiate sont considérées comme une seule et même forme pharmaceutique.

Le décret n° 97-221 du 13 mars 1997 précise les notions de biodisponibilité et de bioéquivalence entrant dans la définition du médicament générique ainsi que les critères, notamment scientifiques, justifiant, le cas échéant, une exonération des études de biodisponibilité chez l'homme (article R 5143-9 du CSP).

Ce même décret introduit un nouvel article R 5143-8 selon lequel l'identification de ces spécialités génériques donne lieu à une décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, prise après que la commission d'AMM ait donné son avis. Les spécialités sont alors inscrites au répertoire des génériques. Celui-ci les présente, ainsi que leur spécialité de référence, par groupe générique et indi-

que leur dosage, leur forme pharmaceutique et, le cas échéant, les excipients à effet notoire (dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories de patients) qu'elles contiennent. Les génériques sont regroupés par principe actif et par voie d'administration. Notons qu'une spécialité ne peut figurer au répertoire en tant que spécialité de référence qu'à une double condition : d'une part, bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché obtenue grâce à un dossier pharmaceutique, toxicologique et clinique complet, d'autre part être ou avoir été commercialisée en France. En outre, les médicaments essentiellement similaires qui bénéficiaient déjà d'une autorisation de mise sur le marché, obtenue dans certaines des conditions prévues à l'article R 5133 du CSP, moins de dix ans après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence originale, peuvent figurer dans le répertoire de l'Agence comme spécialité de référence : leur dossier pharmaceutique doit être identique à celui de la spécialité de référence originale et le titulaire de leur AMM doit mettre les autres parties du dossier en conformité avec celles du dossier d'AMM de la spécialité de référence originale. Le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques ni les résultats des essais cliniques s'il peut démontrer que la spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité autorisée et que la personne responsable de la mise sur le marché de la spécialité originale a consenti qu'il soit fait recours en vue de l'examen de la demande à la documentation pharmacologique, toxicologique ou clinique figurant au dossier de la spécialité originale (article R 5133, c-1). La dénomination d'un médicament peut être soit un nom de fantaisie, soit une dénomination commune ou scientifique assortie d'un nom de marque ou du nom du fabricant. Le nom de fantaisie ne peut se confondre avec la dénomination commune. Pour être remboursé, un suffixe « Gé » doit figurer sur le conditionnement (étiquette, notice, publicité) de ces spécialités génériques.

La notion de droit de substitution

L'émergence du concept de médicament générique s'est accompagnée de l'octroi, au pharmacien d'officine, d'un droit de substitution qui trouve son origine dans la loi de financement de la sécurité sociale pour 1999 (loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998). L'article L 512-3 du CSP, qui en découle, réaffirme le principe de base selon lequel un pharmacien ne peut délivrer un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur, sauf si l'on se trouve en situation d'urgence et que l'intérêt du patient le commande. Mais il tempère ce principe de façon immédiate puisqu'il ajoute que le pharmacien peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient. Le droit de substitution peut s'exercer, au sein d'un même groupe générique, entre la spécialité de référence et une spécialité générique ainsi qu'entre deux spécialités génériques. Lorsque le pharmacien d'officine délivre une spécialité figurant sur la liste des médicaments remboursables autre que celle qui a été prescrite, il doit s'assurer que la substitution ainsi réalisée n'entraîne pas, pour l'assurance maladie, de dépense supplémentaire supérieure à un certain montant ou pourcentage déterminé par arrêté. En cas d'inobservation de cette condition, le pharmacien doit reverser à l'organisme de prise en charge une somme correspondant à la dépense supplémentaire, somme qui ne peut être inférieure à un montant forfaitaire.

Le pharmacien qui fait application de son droit de substitution doit reporter sur l'ordonnance le nom du produit qu'il a délivré et doit, en outre, y apposer le timbre de son officine et la date de délivrance. Le prescripteur conserve la possibilité d'interdire toute substitution en portant sur l'ordonnance, de manière manuscrite, la mention expresse « Non substituable ». Cette mention doit figurer avant même la dénomination de la spécialité prescrite.

Dominique Bégué

Professeur de droit et d'économie pharmaceutique, Université Paris V

suite de la page 25

Une particularité de l'Agence européenne est qu'elle met à disposition (sur demande de toute personne intéressée) le rapport d'évaluation du médicament établi par le comité des spécialités pharmaceutiques, avec les motifs de son avis favorable à la délivrance et après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale (*Epar : European public assessment report*).

L'histoire nous enseigne que la législation progresse très souvent à la faveur des crises. Celles qui ont bouleversé le domaine de la santé durant ces deux dernières décennies ont permis de mettre en place un système de sécurité sanitaire agissant à trois niveaux, celui du contrôle des produits, celui de l'évaluation des actes thérapeutiques et celui de la veille sanitaire. Le médicament n'échappe pas à ce système.

La transparence

L'appréciation du rapport efficacité/tolérance d'un médicament pour l'obtention d'une AMM ne constitue qu'une étape dans le développement d'un médicament. Des études cliniques ultérieures doivent permettre une meilleure connaissance de son utilité pour le malade et pour la société.

Après l'AMM, le prix du médicament est fixé par un comité économique qui tient compte de l'avis technique de la Commission de transparence. Cette dernière évalue de façon comparative les différents médicaments et stratégies thérapeutiques et doit promouvoir le bon usage du médicament et éviter les dépenses injustifiées pour l'assurance maladie.

Elle remplit, en effet, quatre missions principales :

- donner son avis quant à l'inscription d'un produit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et ou aux collectivités ;
- fixer le taux de remboursement pour chacun des médicaments inscrits ;
- agir en faveur du bon usage du médicament et établir des recommandations à propos des conditionnements ;
- éviter les dépenses injustifiées pour l'assurance maladie.

La commission de transparence doit réaliser une évaluation rigoureuse des médicaments fondée sur :

- la quantification du progrès thérapeutique réalisé ;
- l'appréciation de l'intérêt thérapeutique ;
- l'évaluation des bénéfices thérapeutiques pour la collectivité en termes de santé publique.

C'est ainsi que la commission a retenu cinq niveaux d'amélioration du service médical rendu (ASMR) :

- les innovations majeures, à l'origine d'un progrès thérapeutique indiscutable ;
- l'amélioration significative du service médical rendu par rapport aux traitements existants ;

suite page 29

Commission de transparence

La Commission de transparence est composée de 14 membres :

- 5 membres de droit (directeur général de la Santé, directeur de la Sécurité sociale, directeur général de l'Afssaps, un représentant de l'ordre des pharmaciens et de l'ordre des médecins),
- 3 représentants des organismes nationaux d'assurance maladie,
- 5 personnalités qualifiées choisies en fonction de leur compétence médicale, méthodologique ou scientifique,
- 1 représentant du Syndicat national de l'industrie pharmaceutique.

Organisation

Le secrétariat de la Commission de transparence est assuré par la direction des études et de l'information pharmaco-économiques de l'Afssaps et a pour mission de coordonner l'expertise des dossiers d'ins-

cription et de réinscription des spécialités sur la liste des médicaments remboursables, la rédaction des avis, de conduire la réévaluation des classes et de rédiger les fiches de transparence.

Missions

- Donner un avis au ministre des Affaires sociales sur l'inscription d'une nouvelle spécialité sur la liste des médicaments remboursables et le taux de remboursement ainsi que sur la réinscription triennale.
- Évaluer le niveau d'amélioration du service médical rendu par une nouvelle spécialité en comparaison avec les spécialités disponibles.
- Vérifier l'adéquation des conditions réelles d'utilisation avec les recommandations établies par la commission lors de l'inscription initiale.

- Concevoir et rédiger les fiches de transparence, destinées à fournir au prescripteur des données médico-économiques comparatives.

- Conduire la réévaluation du service médical rendu pour les spécialités remboursables.

La Commission de transparence peut être saisie par le(s) ministre(s) de la Santé ou des Affaires sociales et le directeur général de l'Afssaps.

Publications de la commission de la transparence

L'ensemble des avis de la Commission des spécialités inscrites sur la liste des médicaments remboursables est publié au *Boss* après publication au *Journal officiel* de l'arrêté d'inscription. Les fiches de transparence sont actualisées et diffusées aux praticiens libéraux, publiées annuellement.

Corinne Blachiez
Chargée
de mission,
Afssaps



Médicaments orphelins

Les médicaments orphelins forment un ensemble très hétérogène, composé de deux sous-classes :

- la première correspond à des produits qui ont une réalité certaine car ils ont déjà été découverts. Leur potentiel thérapeutique, quoique inégal selon les pathologies auxquelles ils s'adressent, ne fait aucun doute. Mais leur existence n'est que virtuelle et leur développement, même s'il a été initié par l'organisme de recherche ou le laboratoire pharmaceutique qui les a conçus, a dû être arrêté, et ce, pour des raisons purement économiques. Les affections qu'ils ont vocation à traiter se caractérisent, en effet, par une faible prévalence ce qui dans un monde où le marché impose ses lois, obère fortement leur rentabilité. Pourtant, les pathologies dont ils relèvent sont plus souvent lourdes et invalidantes : maladie de Wilson, Gaucher, de Charcot... Les besoins sont immenses mais ne peuvent être satisfaits, eu égard à l'énorme décalage qui se manifeste entre les sommes à allouer à la recherche ou au développement de ce type de produits et les maigres profits qu'ils sont susceptibles de générer en retour.
- la seconde est constituée par des médicaments actifs sur des maladies tropicales ou parasitaires très répandues. Ils touchent donc une très large population. Mais, détail non négligeable, les malades qui en souffrent, sont presque exclusivement des ressortissants de pays pauvres ou en voie de développement. Réputés peu solvables, ils n'intéressent que médiocrement les industriels de la santé. L'on se trouve, dans les deux cas, devant une situation intolérable qui peut être résumée par le constat suivant, assez dramatique : puisqu'on n'attend aucun profit en retour, il n'y a ni recherche ni développement possible.

Aux États-Unis

La mobilisation de groupes de pression très actifs et influents, comme, par exemple, la *National organisation for rare disorders* (Nord) a porté ses fruits. Un texte de loi, l'*Orphan Drug Act* a été voté, le 4 janvier 1983.

Les médicaments orphelins y sont définis comme des médicaments destinés au traitement de maladies touchant moins d'un américain sur 1 000. Des dérogations sont pourtant envisageables pour une prévalence supérieure s'il semble qu'il n'y a aucun espoir de retour sur investissement.

Ce texte accorde également un certain nombre d'avantages aux éventuels sponsors intéressés par ces médicaments. En particulier, ils peuvent revendiquer, pour le médicament en question, un statut d'Orphan Drug, dans une indication donnée, ce qui leur permet de bénéficier :

- d'un crédit d'impôts de 50 % sur le coût des essais cliniques réalisés aux États-Unis et éventuellement d'un financement pour leur prise en charge.
- d'une exclusivité commerciale de 7 ans, à compter de la mise sur le marché si, toutefois, le produit n'est pas brevetable,
- d'une procédure plus rapide d'inscription à la Food and drug administration (FDA), qui fournit également une assistance technique par le biais de recommandations écrites qui facilitent l'enregistrement.

L'*Orphan drug act*, par la suite, fait l'objet de plusieurs amendements visant, en particulier, à empêcher que certains laboratoires ne tirent un avantage abusif de l'exclusivité commerciale qui leur était octroyée (*public law L 99-91*).

Cette loi a connu un succès certain et a permis l'accès des malades à des molécules de grand intérêt telles que l'érythropoïétine et le ganciclovir, ou la méflaquine...

Au Japon

S'inspirant de l'exemple américain, le Japon, à son tour, en 1993, adoptait une législation similaire, prévoyant, entre autre, un examen accéléré du dossier d'enregistrement, une période d'exclusivité commerciale de 10 ans et des mesures de soutien aux sponsors éventuels. La condition préalable pour qu'un médicament puisse bénéficier du statut de médicament orphelin est qu'il traite une maladie affectant moins de 50 000 personnes dans le pays.

En Europe

Une directive 91/507/CEE permet que, dans certains cas exceptionnels, le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché puisse ne pas devoir fournir la totalité des informations requises dans un dossier d'enregistrement :

« *lorsque pour certaines actions thérapeutiques, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir les renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité dans*

les conditions normales d'emploi parce que : les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut être raisonnablement tenu de fournir les renseignements complets ou l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets ou des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements, L'AMM peut être délivré avec les réserves suivantes :

- *le demandeur doit mener à son terme un programme d'essai défini dans le délai fixé par l'autorité compétente dont les résultats serviront à une réévaluation du rapport bénéfice/risque,*
- *le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration ne peut être autorisée que sous contrôle médical strict éventuellement en milieu hospitalier, et pour un médicament radiopharmaceutique, par une personne autorisée,*
- *la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects nommément désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur le médicament en question. »*

On voit bien que cette directive esquisse la notion de médicament orphelin. Elle ne saurait cependant prétendre à donner une définition ou un statut à ces produits. La France a intégré les dispositions communautaires dans sa législation interne, notamment dans les articles L 601 et L 602 du Code de la santé publique (autorisation temporaire d'utilisation). Pour remédier au vide juridique européen, il semble que l'on s'oriente dorénavant, vers la voie du règlement, *a priori* plus rapide que la directive. Les critères qui ont été retenus, semble-t-il, pour désigner un médicament orphelin ne brillent pas par leur souplesse. Sauf si la maladie touche moins de 50 000 personnes dans l'Union européenne, il faudra que deux conditions soient remplies simultanément : rareté de la maladie et absence de rentabilité du médicament. L'exclusivité commerciale serait de 6 ans. Enfin, les produits bénéficiant déjà du statut de médicament orphelin aux États-Unis ou au Japon ne pourraient en bénéficier en Europe, ce qui témoigne d'une certaine méfiance quant au comportement des industriels.

Dominique Bégué

Professeur de droit et d'économie pharmaceutique, Université Paris V

suite de la page 27

- l'amélioration modeste ;
- l'amélioration mineure en termes d'observance ou d'avantages potentiels (pertinence du dosage, forme galénique adaptée, etc) ;
- l'absence d'amélioration mais avec un avis favorable donné par la commission parce que la prescription de ce médicament va permettre une diminution des coûts pour l'assurance maladie ou avec un avis défavorable dans le cas contraire.

L'intérêt thérapeutique est fonction de la nature de l'affection et du niveau d'efficacité du médicament. À partir de là, la commission pourra donner son avis sur le taux de remboursement qui sera :

- de 100 % pour les affections graves et invalidantes et pour certains médicaments (anticancéreux...)
- 70 % pour les médicaments d'efficacité reconnue s'adressant à des pathologies graves ;
- 40 % pour les médicaments ayant une certaine utilité dans le traitement symptomatique d'affections sans caractère de gravité.

Les médicaments innovants sont parfois uniquement réservés aux collectivités et nécessitent la mise en place de circuits particuliers de distribution avec contrôle et régulation de la prescription. Ces mesures permettent d'évaluer les avantages thérapeutiques réels du nouveau médicament dans le cadre strict des indications de l'AMM. Lorsque ces médicaments ne sont pas réservés aux hôpitaux, des mécanismes de régulation sont mis en place par l'assurance maladie (entente préalable...).

Pour les médicaments de moindre intérêt thérapeutique, des mécanismes régulateurs économiques sont mis en place comme le contrôle des prix et des quantités, l'enveloppe globale ou la dissociation du prix de vente et de remboursement.

Enfin, pour prendre en compte les avantages pour la collectivité, il est nécessaire de réaliser des études économiques afin de mieux préciser les rapports coût/efficacité et coût/utilité des médicaments et des stratégies thérapeutiques. Ces études d'évaluation économique sont difficiles et posent le problème des choix méthodologiques et des instruments d'évaluation ainsi que celui de la monétarisation des avantages. Il faudrait là encore pouvoir disposer de plus d'études épidémiologiques et d'études réalisées sur les populations les plus proches de celles qui doivent recevoir le traitement avec des critères les plus pragmatiques possibles.

Ainsi, la connaissance du médicament juste après l'octroi de l'AMM est encore imparfaite au plan de son utilité et du progrès thérapeutique apporté. Or le travail de la Commission de transparence se situe à ce niveau. Elle devrait pouvoir bénéficier des progrès de la pharmaco-épidémiologie et des études réalisées après l'AMM qui lui permettront de mieux quantifier le bénéfice thérapeutique qui sera à confronter aux coûts. ■

Publicité et médicament

Un médicament n'est pas un produit comme les autres, des règles particulières régissent sa publicité de façon à garantir son bon usage. On entend par publicité pour les médicaments à usage humain toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments.

La publicité pour les médicaments à l'attention du grand public fut interdite en 1941. Elle est autorisée auprès du corps médical après obtention d'un visa administratif depuis 1963. Celle-ci se développera avec la presse médicale et un code d'éthique pour la publicité sera élaboré. Enfin c'est au cours des années quatre-vingt-dix que la publicité pour le grand public est autorisée pour certains types de médicaments.

L'article L 551 du Code de la santé publique réglemente la publicité pour les médicaments : celle-ci ne doit pas être trompeuse, ni porter atteinte à la protection de la santé publique. Elle doit présenter le médicament ou produit de façon objective et favoriser son bon usage. Elle doit respecter les dispositions de mise sur le marché.

Seuls les médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché peuvent faire l'objet d'une publicité. La publicité grand public (par voie de presse, radio, affiches, présentoirs, vitrine) est précédée d'un contrôle *a priori* de l'autorité administrative, tandis que la publicité auprès du corps médical bénéficie d'un contrôle *a posteriori*.

La publicité auprès du grand public

La publicité auprès du grand public pour un médicament est soumise à une autorisation préalable de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : le visa de publicité. Elle utilise généralement les magazines de santé et la télévision.

La publicité pour le grand public n'est admise qu'à la condition que ce médicament ne soit pas soumis à prescription médicale, qu'il ne soit pas remboursable par l'assurance maladie et que l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement ne comporte pas de restriction en matière de publicité en raison d'un risque possible pour la santé publique.

Quand elle est autorisée, cette publicité doit être accompagnée d'un message de prudence et renvoyer au médecin en cas de persistance des symptômes.

Le décret n° 96-531 du 14 juin 1996 précise les formes que la publicité ne doit pas emprunter, par exemple la publicité ne doit pas suggérer que l'effet du médicament est assuré ou qu'il est sans effets indésirables.

Patricia Siwek
HCSP