

Le parcours du médicament

- ✓ *Le raisonnement et la décision en médecine* (item 3)
- ✓ *Méthodologie de la recherche expérimentale et clinique* (item 18)
- ✓ *Principe du bon usage du médicament* (item 318)
- ✓ *La décision thérapeutique personnalisée : bon usage* (item 319)
- ✓ *Résultats des études cliniques dans le bon usage* (item 320)
- ✓ *Cadre réglementaire de la prescription thérapeutique* (item 323)

✓ **Essais cliniques** (items 18, 320)

Le développement d'un nouveau médicament se fait sur une dizaine d'années, et passe par différentes phases :

- **Phase pré-clinique** : découverte du médicament, études *in vitro* puis *in vivo* chez l'animal
- **Phase I (étude préliminaire)** : étude de tolérance dans des petits groupes de volontaires sains indemnisés, ou des patients en impasse thérapeutique.
- **Phase II (étude pilote)** : détermination de la dose optimale du médicament et des effets indésirables.
- **Phase III (étude pivot)** : étude d'efficacité contre placebo ou traitement de référence.
- **Phase IV (post-marketing)** : suivi au long cours des traitements après mise sur le marché (effets secondaires rares ou tardifs). Elle est à charge des laboratoires (à ne pas confondre avec la pharmacovigilance par l'ANSM)

Les études de phases III (et IV) permettent d'estimer un **bénéfice par rapport à l'objectif thérapeutique (événements évités)**, et un **risque lié au médicament (événements de gravité semblable provoqué par le médicament, par rapport au traitement de référence ou à l'absence de traitement)**. Cette balance bénéfice/risque dépend de la durée du traitement, de l'indication, des conditions d'utilisation et de la population traitée.

✓ **Autorisation de mise sur le marché** (items 318, 323)

Après les essais cliniques de phase III, si la balance bénéfice/risque lui semble favorable, la firme peut demander une AMM (préalable à toute commercialisation depuis 1941 en France). Elle constitue alors un *Common Technical Document* (CTD) comportant la **qualité pharmaceutique, les données précliniques et cliniques d'efficacité et de sécurité**.

Il existe plusieurs procédures d'AMM :

- **Centralisée** : la **commission européenne** délivre une AMM unique pour tous les Etats membres, après avis du

Committee for Medicinal Products for Human use (CHPM) de l'European Medicine Agency (EMA). Cette procédure est obligatoire pour certains traitements (biotechnologies, traitements du VIH, de cancers, du diabète, de maladies neurodégénératives, auto-immunes, dysimmunitaires ou orpheline...), sauf si le médicament a déjà une AMM dans un pays de l'UE. La procédure se fait **en 210 jours** (+ 90 jours si nécessaire pour des questions).

- **Nationale** : le directeur général de l'**Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)** délivre une AMM en France après avis de la commission d'AMM de l'ANSM
- **Par reconnaissance mutuelle** : si la firme a déjà une AMM nationale, cette procédure est obligatoire pour étendre à d'autres pays de l'UE choisis par la firme (mais pas tous). **L'Etat membre de référence ayant déjà donné l'AMM nationale fait un rapport d'évaluation, transmis aux Etats membres concernés.** S'ils sont d'accord, l'AMM est accordée ; en cas de désaccord sur un risque de santé publique, un groupe de coordination discute de cette question. En cas de désaccord persistant, l'EMA tranche.
- **Décentralisée** : c'est la même procédure : un état membre de référence désigné par la firme fait un rapport d'évaluation pour plusieurs états membres concernés... **la seule différence est qu'aucune AMM nationale n'a été accordée avant la procédure** (pas même à l'état membre de référence choisi).

✓ **Hors AMM : autorisation ou recommandation temporaire d'utilisation (ATU, RTU) (item 318)**

La Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice-risque des produits de santé de l'ANSM (11 membres) peut accorder une ATU ou une RTU à un médicament sans AMM.

L'ATU est une procédure exceptionnelle dérogatoire pour une **pathologie rare ou grave, urgente, en absence d'alternative thérapeutique avec AMM, avec des preuves pour un rapport bénéfices/risques favorable** (souvent en attente d'une AMM).

Elle peut être **individuelle** pour un seul patient, ne pouvant participer à un essai clinique, et sous la responsabilité d'un médecin hospitalier. Elle peut être **de cohorte** (avec suivi obligatoire des patients).

La RTU est l'autorisation d'utilisation par l'ANSM d'un médicament **déjà commercialisé avec une autre AMM.**
Exemple : baclofène (antispastique) et alcoolisme.

Enfin, un médecin peut prescrire un médicament « hors AMM » devant une situation particulière. Le prescripteur a le devoir de s'appuyer sur des données bibliographiques, d'en informer le patient et de l'inscrire dans le dossier. La sécurité sociale peut refuser de rembourser ces médicaments hors AMM.

✓ **HAS : SMR, ASMR et CEESP** (item 323)

Après l'AMM délivrée par l'EMA ou l'ANSM (qui gèrent également la pharmacovigilance), une demande de remboursement est effectuée.

La **Haute autorité de santé (HAS)** émet un avis indépendant. Sa **commission de transparence** détermine :

- Le **service médical rendu (SMR)** : le médicament a-t-il assez d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale ?
- L'**amélioration de SMR (ASMR)** : le médicament apporte-t-il un progrès par rapport à ceux disponibles ?

La **commission d'évaluation économique et santé publique (CEESP)** de la HAS donne un avis médico-économique.

Le SMR est transmis à l'**Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie (UNCAM)**, qui fixe le **taux de remboursement**.

✓ **Comité économique des produits de santé** (item 323)

L'ASMR et l'avis du CEESP sont transmis au **comité économique des produits de santé (CEPS)** pour **fixation du prix public** après négociation avec la firme.

A l'hôpital, le médicament est inscrit sur la liste des produits hospitaliers. Ils peuvent être inclus dans le tarif du séjour hospitalier d'un patient donné (appelé GHS pour Groupe Homogène de Séjour) ou en dehors si leur coût est excessif. Dans ce dernier cas (en sus du GHS), le tarif de responsabilité est également négocié par le CEPS.

L'ANSM est sous la tutelle du ministère chargé de la santé.

Le CEPS est sous la tutelle du ministère chargé de la santé et du ministère de l'économie.

La HAS est indépendante.

✓ **Réévaluations** (item 323)

L'AMM est valable 5 ans. Une réévaluation peut être effectuée à terme ou avant pour modifier, suspendre ou retirer une AMM (par l'ANSM en cas d'AMM nationale, par l'EMA en cas d'AMM partagée par au moins 2 pays).

Le SMR et le prix sont également réévalués régulièrement (en général tous les 5 ans).

✓ **Bon usage du médicament** (item 3, 318, 319)

C'est l'utilisation du bon médicament, à la bonne dose, pendant la durée nécessaire, pour un patient donné qui le tolère correctement (Bergmann JF, 2008).

La **décision thérapeutique est toujours personnalisée** au patient : enfant, femme enceinte ou allaitante, personne âgée, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, dénutrition, obésité...

Elle est également justifiée : **seuls les médicaments nécessaires doivent être prescrits, et arrêtés dès que possible.**

L'Evidence-Based Medicine (EBM) s'appuie sur l'expertise du clinicien, les préférences du patient et les meilleures données externes. Elle est un guide pour le bon usage du médicament.

✓ **Liste des médicaments essentiels de l'OMS** (item 318)

L'OMS a défini une liste de 220 médicaments « essentiels » en 1977. La 20^e liste date de 2017 et en comporte 360.

<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (à noter la version française de la 17^e liste de 2011 : http://www.who.int/topics/essential_medicines/fr/)

📅 **Notes personnelles**